UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER

ANNÉE 1951 — N° 96

Contribution à l'étude du traitement des syndromes neuro-anémiques par la vitamine B. 12

Comparaison avec les anémies mégaloblastiques non biermériennes

(A propos de cinq observations)

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 10 *décembre* 1951

PAR

BAB-HAMED Mohammed El-Habib

né le 21 avril 1926, à Tlemcen (Dép. d'Oran)

JURY :

MM. LEBON, Professeur de Clinique Thérapeutique Médicale *Président.*

FABREGOULE, Agrégé de Médecine .....
JAHIER, Chargé de Cours Complémentaires sans limite de temps. ..... } *Juges.*
CHOUSSAT, Chargé de Cours Complémentaires. .....

ORAN

IMPRIMERIE HEINTZ FRÈRES

17, boulevard du Docteur Molle

1951

Contribution à l'étude du traitement des syndromes neuro-anémiques par la vitamine B. 12

Comparaison avec les anémies mégaloblastiques non biermériennes

(A propos de cinq observations)

UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER

ANNÉE 1951 — N° 96

Contribution à l'étude du traitement des syndromes neuro-anémiques par la vitamine B. 12

Comparaison avec les anémies mégaloblastiques non biermériennes

(A propos de cinq observations)

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 10 décembre 1951

PAR

BAB-HAMED Mohammed El-Habib

né le 21 avril 1926, à Tlemcen (Dép. d'Oran)

JURY :

MM. LEBON, Professeur de Clinique Thérapeutique Médicale *Président.*

FABREGOULE, Agrégé de Médecine .....
JAHIER, Chargé de Cours Complémentaires sans limite de temps. ..... *Juges.*
CHOUSSAT, Chargé de Cours Complémentaires. .....

ORAN

IMPRIMERIE HEINTZ FRÈRES

17, boulevard du Docteur Molle

1951

UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Doyen ..... MM. SARROUY (O. ✻, ⚷, ⚷, ✪)

Doyens honoraires ..... LEBLANC (✻, ⚷, I. ✪).
GILLOT (I. ✪).
LAFFONT (O. ✻, ⚷, I. ✪, O.S.)
LEBON (C. ✻, ⚷, I. ✪).

Assesseur ..... GIBERTON (✻, I. ✪).

PROFESSEURS

Clinique médicale	MM. AUBRY (O. ✻, ⚷, I. ✪).
Clinique des maladies infectieuses.....	BENHAMOU (C. ✻, ⚷, I. ✪).
Histologie et embryologie.....	KEHL (I. ✪).
Chimie biologique et médicale	GIBERTON (✻, I. ✪).
Matière médicale	FOURMENT (✻, I. ✪, M.A.)
Clinique obstétricale et gynécologique.....	LAFFONT (O. ✻, ⚷, I. ✪, O.S.).
Clinique thérapeutique médicale.....	LEBON (C. ✻, ⚷, I. ✪).
Physiologie	MALMEJAC (✻, I. ✪).
Anat. path. et Oncol. hum. et comp.	MONTPELLIER (✻, I. ✪).
Physique médicale	PORTES (O. ✻, ⚷, I. ✪).
Clinique de Dermato-Syphiligraphie.....	HADIDA (⚷).
Anatomie	de RIBET (✻, ⚷, I. ✪).
Clinique médicale et hygiène infantile...	SARROUY (O. ✻, ⚷, ⚷, ✪).
Clinique ophtalmologique et ophtalmologie intertropicale	TOULANT (O. ✻, ⚷, I. ✪).
Chimie générale pharmaceutique et toxicologie	GRANGAUD (A. ✪).
Hygiène, hydrologie et climatologie.....	LACROIX (✻, ⚷, I. ✪).
Pathologie générale et médicale.....	RAYNAUD R. (⚷, A. ✪).
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie	LOMBARD (✻, ⚷, I ✪).
Pharmacie	MONNET (A. ✪).
Clinique de Neuro-Psychiatrie	MANCEAUX (✻, ⚷, A. ✪).
Parasitologie et zoologie médicale	MANDOUL (A. ✪).
Médecine légale et médecine du travail.....	THIODET (✻, ⚷, A. ✪).
Bactériologie.	FABIANI (A. ✪).
Clinique urologique	SABADINI (⚷, I. ✪).
Botanique	ROQUES (I. ✪).
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	GIRAUD.
Clinique de Phtisiologie	LEVI-VALENSI (✻, ⚷).
Thérapeutique chirurgicale	DUBOUCHER (✻, I. ✪).
Accouchement et obstétricie sociale	HOUEL (O. ✻, ⚷, I. ✪).

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. BENOIT (O. ✻, ⚷, I. ✪).
CABANES (✻, ⚷, I. ✪).
COURRIER (O. ✻, ⚷, I. ✪).
GILLOT (I. ✪).
LEBLANC (✻, ⚷, I. ✪).

MM. ABOULKER (✻, ⚷, I. ✪).
POROT (I. ✪).
RAYNAUD M. (✻, ⚷, I. ✪).
WEBER (I. ✪).

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Physiologie	MM. CHARDON
Physique médicale	CHECHAN (I. ✿).
Pharmacie	COLLET.

AGRÉGÉS

Accouchements	MM. N...
Médecine	BOULARD.
	FABREGOULE.
Pédiâtrie	COMBE.
Chirurgie	GOINARD (A. ✿).
	LIARAS.
	VERGOZ (✲, ✿).
Anatomie	BOURGEON.
Histologie et Embryologie	N...
Anatomie pathologique	LAFFARGUE.
Médecine légale	MICHAUX.
Histoire naturelle pharmaceutique	N...
Dermato-Siphiligraphie	N...
Bactériologie	N...
Chimie générale pharmaceutique et toxicologie	N...
Neuro-Psychiatrie	SUTTER.
Ophtalmologie	LARMANDE.
Odonto-Stomatologie	PERI.

AGRÉGÉ LIBRE

Physiologie	M. BATTEZ.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et selon la tradition d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

A Monsieur A. VALLEUR,

Commandeur de la Légion d'Honneur,
Préfet Honoraire,
Délégué à l'Assemblée Algérienne,
Conseiller Général,
Ancien Maire de Tlemcen

En témoignage de notre éternelle gratitude et de notre profond respect.

Nous vous remercions de nous avoir fait l'honneur de votre bienveillante et affectueuse sollicitude.

Nous vous dédions cette Thèse.

A MA FEMME

avec toute ma tendresse,
pour les énormes sacrifices
qu'elle m'a consentis.

A MA MERE

en signe d'affection et de reconnaissance
émue, pour son dévouement exemplaire.

A MON PERE,

A MON FRERE Aîné

A MES FRERES ET SŒURS,

A MON ONCLE,

A MES PARENTS

A MA BELLE-MERE,

A MON PEAU-PERE,

A MES BEAUX-PARENTS

A Monsieur le Professeur LEBON,

Professeur de Clinique Thérapeutique Médicale,
Membre correspondant de l'Académie Nationale de Médecine,
Commandeur de la Légion d'Honneur

Nous vous remercions de nous avoir fait l'honneur de présider notre Jury de Thèse.

Nous vous prions de bien vouloir agréer l'hommage de notre profond respect.

A Monsieur le Professeur JAHIER,

Chargé des Cours Complémentaires
sans limite de temps

A Monsieur le Docteur CHOUSSAT,

Médecin des Hôpitaux d'Alger,
Chargé de Cours Complémentaires

A Monsieur le Docteur FABREGOULE,

Professeur agrégé à la Faculté,
Médecin des Hôpitaux

Nous vous remercions d'avoir bien voulu accepter de faire partie du Jury de notre Thèse.

Nous vous prions d'agréer, l'assurance de notre profond respect.

A NOTRE MAITRE

Monsieur le Docteur G. GELIN,

Médecin de l'Hôpital Civil d'Oran,
Correspondant National de la Société Médicale
des Hôpitaux de Paris

C'est à vous que nous devons cette Thèse.

L'ampleur de votre culture et la richesse de votre expérience nous ont inspiré tout au long de notre travail et nous ont inéluctablement orienté vers l'amour des idées généreuses en Médecine.

En vous remerciant de votre concours, nous vous prions d'agréer, l'assurance de notre profond respect.

A NOTRE MAITRE

Monsieur le Médecin-Capitaine COIRAULT,

Médecin des Hôpitaux Militaires,
Chef de Service à l'Hôpital Militaire Baudens d'Oran

C'est à vous que nous devons la plupart de nos observations.

Votre documentation aussi riche que variée, nous a considérablement facilité notre tâche.

En vous remerciant de votre précieux concours et de vos heureuses suggestions, nous vous prions de croire à l'assurance de nos sentiments respectueux.

A Monsieur DOMERC,

Professeur de Letttres,
Ancien Directeur de la « Maison d'Accueil de l'Etudiant »

Nous vous remercions d'avoir été pour nous le guide éclairé dont nous admirerons toujours la noblesse de cœur et d'esprit.

A MES MAITRES

de la Faculté de Médecine et des Hôpitaux d'Alger

AUX DOCTEURS :

J. Couniot,

M. Gille,

P. Fieschi,

X. Maurin

de l'Hôpital Civil d'Oran

Nous exprimons notre profonde reconnaissance pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre formation théorique et pratique.

A MES CAMARADES D'INTERNAT

ROSECCHI,

MOISANT,

BERNAERT,

VEAUX

A MES AMIS

MALTI AZEDINE

ABADJI ABDERREZAK

KERBOUCHE RABAH

BENDIMERED HAMMI

BOUAYED MOURAD

BESSEGHIEUR LAKHDAR

INTRODUCTION

Au cours de son évolution, toute anémie peut se compliquer de troubles nerveux, périphériques ou centraux, réalisant un syndrome neuro-anémique. C'est le fait des anémies hypochromes, des anémies aplastiques, de certaines anémies hémolytiques (syndrome neurohémolytique de Sarrouy et Portier), voire même d'anémies légères où le syndrome neurologique n'est rapporté à sa cause que par son tableau clinique particulier. Mais dans l'immense majorité des cas, il s'agit d'une anémie hyperchrome et mégaloblastique du type Addison-Biermer. Les altérations nerveuses qu'elle détermine intéressent le plus souvent avec prédilection, les cordons médullaires, postérieurs et antéro-latéraux, donnant lieu à un syndrome de sclérose combinée de la moelle.

Les découvertes thérapeutiques modernes, au premier rang desquelles il faut placer la vitamine B-12, isolée du foie presque simultanément au début de l'année 1948 par Rickes et Coll en Amérique, Smith et Parker en Angleterre, ont complètement transformé le pronostic, jadis souvent fatal, des syndromes neuro-anémiques. D'autre part, les applications cliniques de la vitamine B-12, permettent de concevoir solidement l'unicité, déjà soupçonnée grâce à l'hépatothérapie, des manifestations hématologiques et neurologiques de la maladie de Biermer, lesquelles, avec le syndrome digestif, s'intègrent dans la triade symptomatique de Naegeli. A la lumière des résultats de la vitaminothérapie B-12, s'éclaire un des problèmes les plus débattus de la pathologie de la moelle osseuse. Celui de la mégaloblastose. En particulier, elle donne un renouveau d'actualité à la théorie devenue classique de Castle : l'anémie pernicieuse et, de ce fait, ses complications neurologiques doivent être considérées comme l'expression d'une carence d'absorption de la vitamine B-12, elle-même en relation avec la disparition du facteur intrinsèque gastrique et les modifications de la flore intestinale.

Douée d'un effet spectaculaire sur l'anémie mégaloblastique essentielle et sur ses complications nerveuses, la vitamine B-12 intervient encore dans les processus généraux de la nutrition

comme puissant facteur de croissance, propriété qui fut du reste le point de départ de sa découverte.

Quel est le mécanisme intime d'action de la vitamine B-12 sur la maturation des cellules sanguines de la lignée érythocytaire et sur les troubles trophiques du névraxe ? Notre but dans les pages qui vont suivre est, en vérité, plus modeste : devant l'impossibilité de reproduire expérimentalement le syndrome neuro-anémique chez l'animal, force est de nous cantonner sur le terrain mouvant mais riche d'enseignements de la clinique .

Après une revue rapide, mais aussi complète que possible du tableau clinique des syndromes neuro-anémiques, nous exposerons les acquisitions les plus récentes concernant la vitamine B-12. Dans une troisième partie, enfin, nous rapportons deux observations de syndromes neuro-anémiques Biermeriens (l'une due à MM. Gelin et Cantegrit, l'autre à M. Coirault), qui illustrent l'effet spectaculaire de la vitamine B-12 ; par contre, trois observations d'anémie mégaloblastiques non biermériennes, que nous devons à M. le médecin-capitaine Coirault, médecin des hôpitaux militaires, chef de service à l'hôpital militaire Baudens d'Oran, apportent la preuve de l'inefficacité thérapeutique de la B-12.

N'est-on pas autorisé à voir plus qu'une simple coïncidence dans l'association fréquente d'absence de complications neurologiques et d'échec de la B-12, au cours des mégaloblastoses non biermériennes, plus spécialement celles de la sprue et de la grossesse ?

Chapitre Premier

LES SYNDROMES NEURO-ANEMIQUES

ETUDE GENERALE

I. — HISTORIQUE

1° Phase anatomo-clinique

L'histoire des syndromes neuro anémiques est groupée en trois stades différents, un stade anatomo-clinique, un stade étiologique, un stade thérapeutique.

C'est à Lichtheim que revient le mérite d'avoir, en 1887, relié anémies graves et syndromes de sclérose combinée décrits antérieurement par Lepine. Assez rapidement admise, cette conception devait enrichir la nosologie de termes variés. A celui de « Sclérose combinée de la moelle », dû à Pothmann et repris plus tard par Crouzon dans sa thèse, il convient d'ajouter celui de « Dégénérescence combinée subaiguë de la moelle » proposé par Risien-Russel, Batten et Collier, celui de myélose funiculaire » avancé par Henneberg.

Tantôt les lésions médullaires prédominent sur les cordons postérieurs donnant lieu à des signes de la série tabétique, tantôt elles se localisent avec prédilection aux voies pyramidales et se traduisent par des signes de spasticité. L'étude anatomo-clinique enregistrait, enfin, l'extention possible des lésions au niveau du cerveau, puis aux nerfs périphériques.

2° Phase étiologique et pathogénique

En dehors du Biermer, les troubles nerveux peuvent compliquer nombre d'anémies graves symptomatiques ou même d'anémies plus légères hypochromes. Bien plus, le cadre de ces lésions dégénératives diffuses de la moelle s'étend à des affections aussi variées que la syphilis, la tuberculose, le cancer, les leucémies, l'alcoolisme, la pellagre.

Dès lors, se pose le problème desrapports entre troubles nerveux et anémie : il est magistralement élucidé grâce à l'importante thèse de Mathieu (Paris, 1925), au précieux rapport de Van Gehuchten au Premier Congrès Hollando-Belge de Neurologie et Psychiâtrie (1934) ; la monographie que H. Roger et J. Olmer ont consacrée aux syndromes neuro-hématiques (1936), apporte une mise au point très substantielle à la question des rapports entre troubles nerveux et anémie ; il n'existe pas de lien absolu de cause à effet entre les deux processus sanguin et nerveux, mais les deux, de concert avec les troubles gastriques, relèvent d'un même facteur carentiel.

3° Phase thérapeutique

Inaugurée par les travaux de Whipple (1924) ; de Minot et Murphy (1926), éclairée par les célèbres découvertes de Castle (1929), la thérapeutique par les extraits de foie et d'estomac a cédé actuellement la place à la vitaminothérapie B-12, dont le présent travail est un très modeste témoignage.

II. — ETIOLOGIE

Fréquence.

Tous les auteurs s'accordent à signaler l'augmentation actuelle de fréquence des syndromes neuro-anémiques. Cette multiplication des cas est due, soit à un diagnostic plus précis et plus précoce, soit à la découverte des troubles nerveux pouvant évoluer pendant un certain temps en l'absence de toute anémie apparente, soit, enfin et surtout, au rôle des thérapeutiques nouvelles de l'anémie pernicieuse, lesquelles assurent une survie prolongée et donnent aux complications nerveuses le temps de se produire. Or, les troubles nerveux sont bien souvent précoces pouvant même précéder l'apparition clinique de l'anémie. C'est donc que d'autres facteurs interviennent qui nous échappent encore, en particulier nous ignorons la raison de la plus grande fréquence de ces troubles chez les Anglo-Saxons.

— L'âge ne semble pas entrer en ligne de compte : les syndromes neuro-anémiques se rencontrent à tout âge avec un maximum de fréquence entre 40 et 60 ans, atteignant les hommes aussi bien que les femmes.

Très caractéristiques de l'anémie de Biermer, ils n'en sont pas l'apanage exclusif, on les rencontre, avec les mêmes caractères cliniques, dans toutes les variétés d'anémie.

Par ailleurs, il n'existe aucun parallélisme dans l'évolution des symptomes neurologiques et hématologiques.

Parmi les influences prédisposantes, il convient de signaler dans quelques observations, une débilité héréditaire ou congénitale du système nerveux, que traduisent l'alcoolisme des parents, la coexistence d'affections neurologiques chez les collatéraux. Enfin, dans le groupe des antécédents personnels, des épisodes toxiques, fébriles ont pu exercer une influence prédisposante localisatrice. Les troubles digestifs possèdent, par contre, un rôle de premier plan, que les études pathogéniques récentes ont mis en exergue.

III. — ETUDE CLINIQUE

Voici, brossé en quelques pages, le tableau clinique devenu classique des syndromes neuro-anémiques qui peuvent être groupés en plusieurs thèmes différents.

A. — LES SYNDROMES MEDULLO-ANEMIQUES

Lié à l'atteinte concomitante des fibres longues des cordons postérieurs et à celle des voies pyramidales des cordons antéro-latéraux, le syndrome de Lichtheim ou syndrome de dégénérescence combinée subaiguë de la moelle, constitue la manifestation la plus fréquente des déterminations médullaires au cours de la maladie de Biermer.

1° Le début

Les signes nerveux peuvent apparaître chez un malade dont l'anémie est déjà avérée, ou plus rarement chez un sujet en apparence sain, précédant les accidents anémiques.

Les troubles de l'état général peuvent, en l'occurrence, constituer de véritables signes prodromiques, avec sensation de lassitude, sueurs nocturnes, somnolence, vertiges, bourdonnements d'oreilles et, parfois, de petites poussées fébriles.

Des symptômes digestifs attirent l'attention : anorexie, nausées, diarrhées, sensation de brûlure linguale.

Le début des troubles nerveux est, en général, insidieux et progressif. Ce sont d'abord des troubles sensitifs subjectifs, à type de dysesthésies qui ouvrent la scène : picotement au niveau des doigts, sensation de doigt mort, de glace dans la main, fourmillements : leur valeur diagnostique est considérable.

Plus rarement, les troubles moteurs subjectifs, sont les premiers en date : faiblesse légère des membres inférieurs, insécurité à la marche, maladresse manuelle, ou phénomènes spasmodiques légers.

Parfois, l'examen neurologique pratiqué chez tout anémique, révèle des troubles objectifs qu'aucun symptôme fonctionnel n'avait permis de soupçonner.

Presque toujours les troubles de la sensibilité profonde donnent l'alarme, et la diminution de la sensibilité vibratoire au diapason en est le témoin le plus précoce et le plus fidèle.

Dans certains cas ce sont les troubles de la coordination qui se montrent les premiers : légère ataxie cérébelleuse ou cérébello-spasmodique.

Exceptionnellement, des phénomènes spasmodiques inaugurent le tableau clinique ; réflexes tendineux vifs, Babinski, inconstant, mais de grande valeur diagnostique, quand il est précoce.

Par transition insensible et progressive, le malade, en dehors de toute thérapeutique s'achemine vers la période d'état qu'il atteint en quelques semaines ou mois.

Le début au lieu d'être progressif, peut revêtir une allure brusque : à des troubles digestifs intenses, à des accès fébriles succèdent immédiatement anémie et accidents nerveux douloureux, sensitifs et moteurs.

Enfin, quoique très exceptionnellement, le début peut se faire par des symptômes anormaux : ictus, troubles bulbaires, troubles psychiques.

2° La période d'état

L'association des trois groupes de symptômes, nerveux, anémiques, digestifs impose le diagnostic :

Les troubles moteurs revêlent deux types :

Des troubles d'ordre parétique, en rapport avec l'atteinte de la voie pyramidale. La diminution de la force musculaire, presque toujours légère, prédomine sur les membres inférieurs. La paraplégie n'est jamais complète à ces stades et ne force pas encore le malade à s'aliter ; il s'y associe un certain degré de spasmodicité. L'atteinte des membres supérieurs est très discrète.

Des troubles de la coordination, liés à la lésion des voies cérébelleuses et des cordons postérieurs, impriment à la marche un caractère ataxo-cérébelleux. Le malade festonne, titube comme un cérébelleux et lance les jambes en avant, tatonne comme un ataxique. Ces troubles de la coordination prédominent aux membres inférieurs, mais ils sont parfois difficiles à mettre en évidence, en raison de la spasmodicité. Aux membres supérieurs ils sont beaucoup plus discrets (dysmétrie, adiadococinésie) et se manifestent surtout par des troubles de l'écriture. Exceptionnellement existent des secousses musculaires, plutôt fasciculaires que fibrillaires, ressenties douloureusement par le malade.

Les troubles du tonus sont variables, difficiles à cataloguer, en raison d'un mélange d'hyper et d'hypotonie ; c'est ainsi que la flexion passive des membres inférieurs rencontre une résistance plus élevée qu'à l'état normal, alors que les masses musculaires du mollet sont molles et flasques.

Les troubles réflexes :

Les réflexes tendineux sont, en général, vifs, plus rarement affaiblis ou déjà abolis. Mais fait assez spécial qui distingue le syndrome neuro-anémique de la plupart des états spamodiques, l'hyperréflexie au lieu de s'accroître avec le temps, diminue progressivement à mesure que la maladie évolue.

Parmi les réflexes cutanés, le signe Babinski, que peut mettre parfois en évidence la manœuvre de Gordon ou de Schäfer, est presque constant et représente un élément capital du syndrome. « Témoin précoce de l'atteinte du système pyramidal, dit P. Mathieu, il en constituera plus tard le dernier vestige séméiologique».

Les crémastériens persistent généralement, mais peuvent disparaître à la fin de la période d'état, de même que les réflexes abdominaux.

Les réflexes pupillaires sont normaux.

Les réflexes de défense existent généralement.

Les troubles sensitifs :

Leur étude est capitale.

Les troubles subjectifs sont constants :

Avant tout ils se traduisent par des dysesthésies : fourmillements parfois intolérables, sensations pénibles d'engourdissement, de raideur, de doigt mort, d'onglée ou de froid.

Parfois, les dysesthésies affectent le type de décharges électriques, s'étendant de la nuque à l'extrêmité des orteils, et pouvant survenir par flexion de la tête sur le tronc (signe de Lhermitte).

Les douleurs sont moins fréquentes. Elles peuvent revêtir le type de douleurs fulgurantes comme dans le tabès, de douleurs en ceinture. Il peut exister des douleurs osseuses, des douleurs musculaires à la pression.

Les troubles de la sensibilité objective atteignent avant tout, la SENSIBILITÉ PROFONDE.

Son atteinte est la première en date et conditionne l'ataxie des malades.

Dans les cas rares où elle est très peu touchée, elle entraîne une légère perte de la notion de position des doigts et surtout des orteils, une astéréognosie peu marquée. En général, les troubles sont importants : la perte de la notion de position qui prédomine d'abord au niveau du pied, de la jambe, s'étend à tout le membre inférieur, si bien que le malade perd littéralement ses jambes

dans son lit. Ces troubles quoique moins intenses, existent également au niveau des membres supérieurs : perte de la notion de position des doigts, fausse localisation avec les doigts, du nez, des yeux, etc... L'astéréognosie, souvent précoce, s'accompagne de la perte de notion de poids ou baresthésie. Constante, la disparition de la sensibilité vibratoire au diapason est plus précoce et plus intense que celle des autres sensibilités profondes. Sa valeur diagnostique est énorme.

Tous ces troubles débutent et prédominent au niveau des extrêmités. Alors qu'ils s'étendent peu aux membres supérieurs, ils remontent bien au-delà de la racine de la cuisse dans les cas avancés.

Sensibilité superficielle

L'atteinte en est particulièrement discrète ou inexistante. De topographique variable, elle affecte le type de déficit parallèle de la sensibilité tactile, thermique et douloureuse. La disproportion avec l'intensité des troubles de la sensibilité profonde amena Dejerine à avancer le nom de syndrome des fibres radiculaires longues des cordons postérieurs.

Les troubles trophiques :

Consistent en oedèmes blancs des membres inférieurs, mais surtout en atrophies musculaires. Les muscles de la main sont alors surtout atteints. Parfois, mais exceptionnellement, ils peuvent, associés à la spasmodicité, simuler une sclérose latérale amyotrophique, comme dans le cas de Silverstein et Solaff (Archives of neurol et psych. t xxxl, p. 1.347, 1.349 - année 1934).

Les troubles sphinctériens :

Sont rares; il existe parfois des mictions impérieuses; à la période avancée de la maladie, il se produit souvent de l'incontinence d'urine.

A cette période, les autres troubles neurologiques sont exceptionnels : mentionnons simplement l'atteitne des nerfs crâniens ou des organes de sens, et surtout les troubles psychiques, que nous étudierons sous une rubrique spéciale par la suite.

Le liquide céphalo-rachidien est dans la règle normal. L'examen électrique, sur l'intérêt pronostique duquel ont insisté Delherm et Charles, peut révéler une réaction de dégénérescence partielle légère et une augmentation des chronaxies.

Le syndrome anémique :

Les signes cliniques sont ceux de toutes les anémies. Les malades se plaignent d'une fatigabilité rapide, d'une asthénie souvent intense laquelle constitue un syndrome mixte, d'ordre à la fois sanguin et nerveux. La céphalée est fréquente, la dyspnée de règle.

La pâleur avec décoloration des muqueuses est marquée, il s'y ajoute souvent des oedèmes malléolaires blancs et mous.

L'auscultation découvre des souffles précordiaux souvent intenses, le plus souvent systoliques, exceptionnellement diastoliques (Bouchut).

L'examen de sang et le médullogramme dévoilent les signes de l'anémie pernicieuse de Bierner, caractérisée par l'hyperchromie, la mégalocytose et la mégaloblastose. Comme dans toutes les anémies, on observe l'existence d'érythroblastes, de l'anisocytose, et de la poikilocytose et, au cours des périodes de réparation, la présence de réticulocytes. Souvent, il y a une leucopénie avec lymphocytose relative. Le nombre des plaquettes est normal ou à peine diminué, sans qu'il existe pour cela des troubles de la crase sanguine, mises à part les hémorragies rétiniennes. Dans le sérum on met en évidence un hyper bilirubinémie légère due à la fragilité des hématies.

Le syndrome digestif :

Doit être considéré comme constant. En son absence, le diagnostic de Biermer ne saurait être maintenu. De sa constatation découlent des conclusions importantes quant à la pathogénie de l'anémie pernicieuse, en général, et des syndromes neuro-anémiques, en particulier.

Certains signes digestifs sont en vérité banaux : infection buccale, anorexie, diarrhée ou constipation. De même les modifications lésionnelles du tractus digestif ; quoique symptômes de grande valeur séméiologique, sont accessoires et nullement indispensables au diagnostic : telles la glossite de Hunter, caractérisée par une langue rouge, lisse, vernissée avec effacement des papilles, souvent crevassée et douloureuse. Tels aussi, l'amincissement des plis de la muqueuse gastrique et la gastrite atrophique en aires.

Il en va autrement des modifications de la sécrétion gastrique, troubles fonctionnels constants, dont le plus caractéristique est l'anachlorhydropepsie. Cette absence d'acide chlorhydrique libre, bien étudiée par Hurst, persiste même après injection d'hista-

mine. Elle est fréquemment associée à une achylie gastrique totale.

3° La période terminale

Mal ou non traité, le syndrome de Lichtheim s'accentue progressivement et, au bout de quelques mois, fait du malade un grabataire et entraîne un déclin rapide de l'état général. Les troubles moteurs augmentent d'intensité de manière insensible. La paraplégie est totale, mais de spasmodique elle devient flasque. Les réflexes tendineux sont de plus en plus faibles et bientôt disparaissent. Seul le signe de Babinski peut persister, et, associé à la paraplégie flasque, constituer alors un élément important du diagnostic. La disparition des réflexes tendineux gagne les membres supérieurs à leur tour.

La paralysie va intéresser les muscles de l'abdomen et du thorax, provoquant de la difficulté, pour s'asseoir ou pour rester assis.

Les troubles sensitifs augmentent en intensité et en étendue, se répercutant sur tous les modes.

Les atrophies musculaires touchent globalement les quatre membres. Les troubles sphinctériens s'accentuent.

Couronnant ce tableau clinique de « myélite grave avec atrophie musculaire généralisée » (Van Gehuchten), des troubles mentaux surviennent avec apathie, dépression, angoisse ou délire.

Le malade se cachectise et meurt rapidement dans le coma, parfois par paralysie bulbaire ou par complication pulmonaire ou vésicale.

Loin d'avoir bénéficié de l'hépatothérapie et de la gastrothérapie, qui ont sur l'anémie des effets si heureux, les syndromes neuro-anémiques ont vu le pronostic complètement bouleversé depuis l'institution de la vitaminothérapie B-12, comme nous le verrons par la suite.

Formes cliniques des syndromes médullo-anémiques

Le souci d'être complet nous incite à en reproduire quelques-unes.

L'on a décrit des formes symptômatiques, des formes suivant la localisation, des formes selon l'évolution, enfin, des formes en rapport avec les caractères de l'anémie.

Parmi les formes symtomatiques :

Signalons les *formes motrices :*

Il convient d'en distinguer deux variétés :

La forme ataxique pure, isolée par Lichtheim, avec démarche ataxo-cérébelleuse, abolition des réflexes, algies, troubles de la sensibilité profonde. Le Tableau clinique fait penser à un tabès. Les lésions prédominent sur les cordons postérieurs.

La forme paralytique que d'aucuns ont voulu individualiser sous le nom de syndrome de Risien-Rüssel, Batten et Collier. En réalité, cette discrimination est par trop artificielle, car il existe toujours une intrication des deux ordres de symptômes ataxiques et parétiques.

Les formes sensitives :

Alajouanine a décrit une forme paresthésique pure.

Les formes amyothophiques simulent la sclérose latérale amyotrophique.

Les formes frustes, enfin, ont frappé les observateurs par leur fréquence. Seul les troubles subjectifs les révèlent et imposent par là-même, un examen systématique. En effet, entre l'anémie sans troubles neurologiques et l'anémie avec troubles nerveux, tous les intermédiaires existent.

Formes suivant l'évolution

A côté de l'évolution lente et progressive que nous avons décrite, il faut ranger des formes à début rapide et surtout des formes à rémissions, fréquentes depuis l'hépatothérapie.

B. — LES SYNDROMES ENCEPHALO-ANEMIQUES

I. — Les syndromes psycho-anémiques

Représentent les plus habituelles des manifestations cérébrales de la maladie de Biermer. Plus rares que les syndromes médullo-anémiques, ils ont surtout fait l'objet des travaux de P. Emile Weil & Cohen, exposés dans la thèse de leur élève Segall. (Paris 1931).

Les troubles mentaux légers sont fréquents au cours de l'évolution du syndrome de Lichtheim, et on doit toujours les rechercher dans l'examen systématique d'un malade atteint de syndrome neuro-anémique. Mais les troubles psychiques peuvent exister en dehors de tout signe neurologique important. On peut individualiser :

Des syndromes psycho-anémiques à type de dépression, avec des troubles du caractère, et surtout asthénie psychique avec

diminution de la puissance d'idéation, indifférence, apathie. A un degré de plus, ce peuvent être de véritables états mélancoliques avec hébétude, pouvant aller jusqu'aux tentatives de suicide.

A l'opposé, il existe des syndromes psycho-anémiques à type d'excitation avec logorrhée et « besoin d'expliquer tout à tous ». L'imagination est débordante et crée de « véritables romans ». Parfois prend corps un état hypomaniaque, à caractère d'égocentricité, avec idées expansives démentielles faisant penser à la paralysie générale : achats inconsidérés, fugues, délire mégalomaniaque.

Les délires sont fréquents, entrecoupés d'hallucinations visuelles et auditives : ce sont généralement des délires systématisés, à type de persécution.

Il y a, enfin, des formes mixtes avec coexistence de ces états de dépression et d'excitation.

Quoiqu'il en soit, il n'y a pas de progression dans ces troubles. Toute une gamme de désordres peut se voir à tous les stades de la maladie. Ils évoluent sans aucune prévision possible.

Actuellement, grâce à la thérapeutique on n'observe plus que des états délirants passagers au cours de la maladie.

On a pu voir des syndromes psychiques qui, associés à des lésions polynévritiques anémiques réalisaient de véritables syndromes de Korsakoff.

II. — Les syndromes encéphalo-anémiques a type neurologique

Sont exceptionnels, et dans quelques rares observations, se sont traduits par des hémiphégie, hémiparésie, aphasie ou crises d'épilepsie généralisée.

C. — LES SYNDROMES POLYNEVRO-ANEMIQUES

Sont beaucoup plus rares. Lépine en a décrit le premier cas, en 1886. Depuis la publication, en 1900, par R. Russel, Batten et Collier, d'un cas où existaient des dégénérescences considérables des fibres nerveuses, des faits indiscutables de polynévrite ont été rapportés (Médéa, P. Mathum, Van Bogaert, Flament, Duthoit).

C'est le tableau clinique banal d'une polynévrite, dans lequel les troubles sensitifs et amyotrophiques sont accentués avec fourmillements et engourdissements des extrêmités, douleur à la pression des masses musculaires, paresthésie ou hypoesthésie.

Les troubles moteurs consistent en parésies ou paralysies complètes, prédominant souvent dans le territoire des extenseurs. Les modifications des réactions électriques peuvent aller jusqu'à la réaction de dégénérescence.

L'évolution est, en général, favorable. La topographie des troubles est variable.

A cette atteinte des nerfs périphériques, il faut rattacher celle des nerfs crâniens, exceptionnelle. Le VIII est assez souvent lésé, donnant lieu à des bourdonnements et vertiges. On peut observer de l'atrophie optique. Signalons pour mémoire les troubles olfactifs et gustatifs.

Pour être complet nous énumérons :

Les troubles nerveux au cours des différentes variétés d'anémies

Au cours de la maladie de Biermer, hémopathie mégaloblastique cryptogénétique, les troubles nerveux existent avec une telle fréquence, qu'on hésite, lorsqu'ils manquent tout à fait, à poser le diagnostic d'anémie pernicieuse : le syndrome neuro-anémiue y est lié irréductibement. Dans notre description clinique nous avons eu en vue les troubles nerveux de la maladie de Biermer. Souvent ils peuvent précéder l'anémie. Il n'existe pas toujours parallélisme dans l'évolution des deux syndromes : les troubles nerveux se voient aussi bien avec un chiffre globulaire de 2 à 3 millions qu'avec une anémie à 1 million de globules rouges et au-dessous. Ils peuvent même exister en l'absence de signes sanguins. Mais quand l'anémie fait défaut, les stigmates de mégaloblastose médullaire font le diagnostic de syndrome neuro-anémique.

Au cours des hémopathies mégaloblastiques secondaires, c'est-à-dire des anémies mégaloblastiques non biermériennes, on peut considérer qu'il n'existe pratiquement pas de syndrome neurologique. Ce qui apporte un élément précieux de diagnostic différentiel avec le Biermer.

Nous avons étudié les observations d'anémies mégaloblastiques non biermériennes publiées dans la littérature. Rares sont celles qui révèlent un syndrome neurologique évident. Le syndrome neuro-anémique est donc bien un élément diagnostique considérable d'une maladie d'Addison-Biermer.

Les anémies mégaloblastiques qui résultent d'une altération dans le jeu fonctionnel normal de l'intestin, comportent rarement la langue de Hunter, l'anachlorydrie, le syndrome neuro-

logique ; il en est ainsi de l'anémie bothrio-céphalique, mais surtout de l'anémie de la sprue, de la pellagre, de la grossesse, de l'anémie nutritionnelle de Lucy Wills, de même dans les exceptionnelles anémies réfractaires et achrestiques de Wilkinson & Israel.

Il convient de souligner, pour ne plus y revenir, la conservation dans la majorité des cas, de la sécrétion du facteur intrinsèque, l'absence ou la très grande rareté du syndrome neuro-anémique, enfin, sous l'angle thérapeutique, la résistance aux extraits hépatiques purifiés et, notamment, à la vitamine B-12, les heureux effets, par contre, des extraits hépatiques bruts, de la levure de bière, de l'acide folique.

Syndromes neuro-anémiques sans anémie

Ce sont des scléroses combinées de la moelle à symptomatologie mixte (syndrome sensitif et ataxique avec clonus et Babinski). A ce sujet se pose la question de l'étiologie des myélites funiculaires ou dégénérescence combinées subaiguës ; s'il est vrai que l'on trouve souvent l'alcoolisme, les intoxications, le botulisme, les avitaminoses (béribéri), très souvent aussi on ne trouve rien.

Il est alors indispensable de faire des examens répétés du sang et du liquide gastrique. Pour Bremer, l'achylie gastrique a une grande importance : selon cet auteur, toute myélite funiculaire avec achylie doit être considérée comme un syndrome neuro-anémique au début : l'heureux effet thérapeutique des extraits de foie ou de la vitamine B-12 vient encore renforcer cette opinion.

Diagnostic

Il sera envisagé surtout à propos des syndromes médullo-anémiques :

Lorsque les troubles nerveux surviennent au cours d'une anémie déjà caractérisée, le diagnostic est facile. Par contre, il s'entoure de difficultés quand les signes nerveux précèdent l'anémie ou que celle-ci se traduit par des signes discrets peu évocateurs. Ce fut aussi le cas de l'observation de Mme Rou ...dont nous rapportons plus loin le détail.

Dans les formes habituelles du syndrome de Lichtheim, il convient surtout d'éliminer le tabès, la sclérose en plaques, les autres scléroses combinées de la moelle.

Le tabès est aisément éliminé pour quil soit inutile d'insister.

Il est bien rare qu'il n'existe pas quelques signes d'irritation pyramidale dans le syndrome de Lichtheim. Au besoin même, l'épreuve de l'hyperpnée les extériorise sous forme de Babinski. Cette épreuve proposée par Forster pour le diagnostic de l'épilepsie, a été étendue au syndrome qui nous occupe par Moeller, Masson-Verniory et Mlle Cornil ; la succession de mouvements profonds à rythme lent d'inspiration et d'expiration produit un état d'alcalose qui sensibilise des lésions latentes du système nerveux.

La sclérose en plaques pose un problème parfois difficile.

Au début du syndrome médullo-anémique : les paresthésies persistantes des mains et des pieds font soulever le diagnostic de S.P. Or, dans ce dernier cas, les paresthésies sont plus mobiles, moins systématiques et moins continues. A la période d'état on peut observer dans les deux cas du nystagmus, une parole scandée, de l'abolition des réflexes abdominaux, des troubles ataxo-spasmodiques de la démarche. Or, le syndrome neuro-anémique débute à un âge plus avancé, son évolution est plus rapide, les rémissions surtout plus rares et plus incomplètes. En outre, l'ataxie y est plus marquée, les paresthésies, plus douloureuses, sont plus constantes dans le temps et dans la localisation. Du point de vue biologique, le benjoin est positif dans la sclérose en plaques.

D'ailleurs, de Busscher (« Remarques additionnelles au sujet des aspects neurologiques de l'anémie pernicieuse ». In Jour. Belge de Neurol. et Psych. 1933, p. 625-634) se pose la question d'une parenté entre l'anémie pernicieuse et la sclérose en plaques. Ce rapprochement n'a-t-il pas été soulevé plus récemment encore par Lerebouillet, Pluvinage et Coty (après étude de l'action de la vitamine B-12 dans 7 cas de sclérose en plaque). Nous verrons au chapitre du traitement ce qu'il convient d'en penser.

Les autres scléroses combinées : Le diagnostic est facile dans la maladie de Friedreich, qui est familiale, débute dans le jeune âge, évolue de façon lente, s'accompagne de signes différents.

Il est exceptionnel avec les scléroses combinées au cours de la pellagre, du béribéri, de l'ergotisme.

Le Tabès combiné pose un problème plus difficile, car il s'accompagne de signe de Babinski. Il faut alors multiplier le B.W.

Dans les formes spasmodiques à type de syndrome de Risien-Russel :

c'est le diagnostic d'une paraplégie spasmodique dont l'étiologie embrasse la sclérose en plaques, la syphilis médullaire, la myélite aiguë, la sclérose latérale amyotrophique, les compressions médullaires. Toutefois, ce qui oriente obligatoirement vers la neuro-anémie, ce sont les signes d'atteinte des fibres radiculaires longues des cordons postérieurs, qui en constituent un substratum clinique permanent, invariable et souvent précoce.

Difficile dans les formes à symptomatologie nerveuse dissociée et dans les formes frutes, le diagnostic positif sera fait sur les arguments suivants :

— *Constatations des signes d'une lésion médullaire combinée.*

Avant tout : existence du signe de Babinski contrastant avec l'affaiblissement ou l'abolition d'un ou de plusieurs réflexes tendineux des membres inférieurs ; recherche des troubles sensitifs, dysesthésies, perte du sens vibratoire au diapason.

— Association de ces signes nerveux à une anémie hyperchrome et mégaloblastique, et à des symptômes digestifs : glossite de Hunter et anachrohydrie.

IV. — ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Nous nous attacherons particulièrement à l'étude des lésions médullaires qui sont les plus fréquentes et les plus importantes.

A. — LESIONS MEDULLAIRES

L'aspect macroscopique de la moelle ne révèle souvent rien d'anormal et ne suscite aucun intérêt. La moelle, diminuée dans son volume, présente seulement les caractères de la moelle anémique.

— L'étude histologique révèle que :

l'atteinte de la fibre nerveuse, de la gaine myélinique est primaire.

Les transformations du tissu glial, des vaisseaux et des méninges sont secondaires, réactionnelles : La maladie n'est pas une inflammation, mais un processus dégénératif subaigü, prédominant dans la substance blanche.

I. — Topographie des lésions

Atteignant avant tout les cordons postérieurs et les cordons latéraux, les lésions médullaires s'échelonnent depuis la moelle cervicale en haut jusqu'à la moelle inférieure lombaire en bas, avec une nette accentuation au niveau de la moelle cervicale inférieure et dorsale supérieure. Elles frappent avec une prédilection spéciale, dit Lhermitte, tout le complexe cordonal situé sur un plan postérieur à une ligne idéale transversale passant par le canal de l'épendyme. Elle respectent en haut le bulbe et en bas la moelle sacrée.

Elles intéressent les fibres longues des cordons postérieurs de Goll et de Burdach, le faisceau pyramidal croisé, le faisceau cérébelleux direct ou de Flechsig.

II. — Les altérations myéliniques

L'atteinte de la gaine myélinique apparaît en premier lieu. Cette démyélinisation précoce est due à la destruction chimique de la myéline, résultant de la transformation des lipides en substances graisseuses neutres. Du point de vue morphologique, elle subit successivement les processus de gonflement, de déformation et de fragmentation, ces phases successives existant sur la même coupe. La dégénérescence myélinique intervient pour une part dans la formation de vacuoles isolées ou confluentes, au centre desquelles se trouvent parfois des amas très importants de corps granuleux. Elle est diffuse, en état d'activité et l'intensité du foyer est indépendante de la durée de la maladie. La démyélinisation commence autour des vaisseaux, dont la tunique moyenne et l'adventice subissent une dégénérescence hyaline, ce qui dénote déjà du rôle important des vaisseaux.

III. — Les altérations des fibres nerveuses

Bien qu'avec un peu de retard, la désintégration de l'axone se fait parallèlement à celle de la gaine myélinique, et passe par deux stades : le gonflement bulleux des fibres nerveuses, puis leur fragmentation ou liquéfaction. De la sorte, le cylindraxe se colore de moins en moins et il se forme dans les fibres nerveuses des vacuoles qui s'agrandissent progressivement. Les cellules gliales pénètrent dans le cylindraxe lui-même et absorbent ses débris. En dernier ressort, les vacuoles remplacent la fibre nerveuse.

Les lésions cellulaires du parenchyme nerveux, quand elles existent, sont beaucoup moins marquées que celles de la subs-

tance blanche. On observe parfois au niveau des cellules des cornes antérieures, une tuméfaction avec chromatolyse, une surcharge graisseuse pigmentaire. Toutefois, la lésion des grandes cellules motrices n'atteint jamais le degré qui pourrait expliquer les symptômes produits par l'atteinte des arcs réflexes spinaux.

IV. — Le comportement du tissu glial

Les produits de désintégration sont phagocytés par les éléments fixes (myéloclastes, myélophages) et mobiles (éléments amiboïdes, corps granuleux) et sont transportés par les éléments mobiles des cellules gliales d'origine macro et microcytaire.

Cette fixation et ce transport des produits, auxquels participent aussi les éléments conjonctivo-vasculaires, concourent à la régression et à la destruction totale des éléments gliaux : donc parrallèlement à la transformation des cellules gliales en éléments phagocytaires et vecteurs, a lieu la destruction des éléments gliaux ou nécrobiose gliale.

Puis apparaît la tendance à remplacer le tissu interstitiel détruit : par les différentes formes progressives, hyperthophie et hyperplasie gliales, on aboutit à la formation de petites cicatrices scléreuses. Le rôle de la prolifération gliale, au commencement péri-vasculaire ou sous-piale, est de remplacer le tissu détruit. Il est très caractéristique que dans la sclérose combinée subaiguë, la destruction ne soit suivie par la prolifération gliale qu'avec un important retard. Ne signifiant pas une guérison, mais seulement un état de stabilisation, d'achèvement d'un foyer pathologique, la prolifération gliale, la sclérose est tout à fait indépendante de la durée de la maladie.

V. — Le rôle du tissu conjonctivo-vasculaire est triple :

— Transport des produits de désintégration ;

— Formation d'une inflammation défensive de réaction.

C'est une infiltration périvasculaire et une prolifération des cellules endothéliales, traduite par une réaction lymphoplasmocytaire assez importante ;

— Participation au foyer de réparation, subordonnée à celle du tissu glial.

VI. — Les méninges rachidiennes

présentent parfois un épaississement léger et tardif, de même que les racines rachidiennes dans les formes prolongées.

Les cellules épendymaires du canal central formant souvent de petits groupes irréguliers, dispersés, avec une disparition du canal.

En conclusion, contrairement à ce qui se passe habituellement dans les myélopathies aiguës ou chroniques où la lésion des fibres nerveuses apparaît secondaire à une lésion vasculaire ou à un trouble circulatoire local, la « myélose funiculaire » présente le caractère d'être une myélo-dégénération.

B. — LESIONS CEREBRALES

Diffuses, elles sont habituellement peu nettes et peu intenses.

Les lésions en foyer, par contre, sont prédominantes et, malgré leur intérêt, ne sont pas spécifiques de l'anémie.

Elles consistent en processus de raréfaction péri-vasculaire, donnant lieu à un état criblé typique, — hémorragies microscopiques, — foyers de nécrose à réaction névroglique qui tend à former une cicatrice dans le territoire détruit.

Topographie des lésions :

Toutes ces modifications siègent surtout dans la substance blanche et à la partie profonde du centre ovale. Elles sont relativement rares dans l'écorce grise.

Des altérations de la partie interne du globus pallidus ont été décrites par Paviot et Dechaume. De même des lésions infundébulaires ont été mentionées par Lhermitte, Worms et Ajuriaguerra, et possèdent un réel intérêt pathogénique. Quant aux lésions bulbaires, elles s'objectivent surtout par la dégénérescence des faisceaux sensitifs, et plus spécialement du faisceau cérébelleux direct.

Les lésions des nerfs crâniens, constatées dans les observations cliniques, ne peuvent être considérées comme d'origine nucléaire.

C. — LESIONS DES NERFS PERIPHERIQUES

La polynévrite anémique, avec sa tendance habituelle à la guérison, a rarement donné lieu à des études anatomiques systématisées. A la lueur des travaux de P. Mathieu et Van Bogaert, on peut en esquisser les traits essentiels.

C'est une dégénérescence parenchymateuse dans laquelle les altérations myéliniques et cylindraxiles s'associent à une certaine réaction du névrilemme et du tissu interstitiel.

Dans les cas très avancés, s'ajoute, par endroits, un processus

vasculo-conjonctif que traduisent des nodules lymphoplasmocytaires d'allure inflammatoire. La disparition des éléments mobiles de la série gliale laisse des vacuoles que comble peu à peu du tissu conjonctif jeune.

Toutes ces lésions érigent la polynévrite anémique en véritable « entité anatomique » (Van Bogaert).

En résumé, d'après l'examen histologique, le syndrome neuro-anémique est une maladie dégénérative et produit des modifications semblables, d'une part, à celles des différentes maladies toxiques (plomb, arsenic, oxyde de carbone, botulisme), d'autre part, à celles des encéphalomyélites démyélinisantes (para-grippales, post-vaccinales, scléroses diffuses, scléroses en plaques.)

V. — PATHOGENIE

Très complexe, la pathogénie des syndromes neuro-anémiques a considérablement progressé ces dernières années, quoique comportant encore quelques points mystérieux. Mais, d'ores et déjà, un fait capital demeure acquis : la diminution du nombre des hématies n'est pas la cause directe de la démyélinisation de la moelle. Cliniquement, l'anémie apparaît tout à fait indépendante de l'apparition des syndromes neurologiques, quelquefois même postérieure. D'autre part, l'anémie expérimentale est incapable de provoquer des lésions nerveuses identiques à celles étudiées. La thérapeutique, enfin, à l'exclusion de la vitamine B-12, remarquable dans ses effets sur l'hypoglobulie, influence imparfaitement les manifestations nerveuses, voire même les aggrave, tel est du moins le cas de l'acide folique. On doit donc admettre qu'il existe un facteur commun à l'anémie et au syndrome neurologique, et les recherches entreprises sur la maladie de Biermer pourraient résoudre aussi le problème de la sclérose combinée subaiguë.

Il convient d'élucider successivement :

— La cause qui paraît produire à la fois l'anémie et les signes nerveux ;

— La raison d'être des lésions nerveuses.

A. — CAUSE COMMUNE DE L'ANEMIE ET DES TROUBLES NERVEUX

Dysplasie médullaire dans laquelle le trouble « cellulo-évolutif » et le trouble de maturation de la cellule érythroblastique aboutissent à la mégaloblastose et à la mégalocytose, la maladie

de Biermer a donné lieu à trois théories pathogéniques, toxi-infectieuse, anaphylactique, carentielle. Nous passerons rapidement en revue les deux premières, pour nous expliquer longuement sur la troisième, d'une brûlante actualité.

La théorie toxi-infectieuse. — Elle a pour point de départ l'anachlorhydrie gastrique dont la quasi constance a été signalée dans l'anémie pernicieuse. Or, le suc gastrique, grâce à l'acide chlorhydrique, à un rôle antiseptique certain. Les auteurs anglo-saxons et Hurst, en particulier, admettent qu'anachlorhydrie et achylie entraîneraient au niveau de l'estomac et de l'intestin, une prolifération microbienne, surtout de streptocoques, qui produiraient une hémotoxine et une neurotoxine. Cette théorie est abandonnée, mais elle a mis l'accent sur le microbisme intestinal dont le rôle sur la régulation du processus hémopoiétique est considérable, comme nous le verrons à propos de la théorie carentielle.

La théorie anaphylactique de Paviot & Dechaume est tombée dans un légitime oubli. L'achylie gastrique provoquerait un trouble du métabolisme des protéines. Leur désintégration incomplète donnerait des substances intermédiaires qui, passant à travers la muqueuse intestinale déclencheraient des chocs successifs responsables de la déglobulisation.

LA THEORIE CARENTIELLE

L'importance pathogénique de la notion de carence, s'est accrue considérablement sous l'influence des recherches expérimentales, qui ont abouti à l'introduction dans la thérapeutique des anémies, du foie, puis de la muqueuse gastrique. La découverte récente de la vitamine B-12, tout en apportant une solide et fructueuse contribution à cette donnée carentielle, va éclairer d'un jour nouveau le problème physio-pathologique de la mégaloblastose médullaire.

I. — Les données fondamentales

Les travaux de Whipple et de son école à Rochester (1924), ceux de Minot et Murphy à Harvard (1926), démontrent les effets remarquables de l'ingestion du foie cru ou peu cuit dans l'anémie de Biermer, prouvant ainsi l'existence dans le foie d'un principe antipernicieux spécifique, nécessaire à la maturation des globules rouges. En outre, cet organe renferme également un facteur antianémique non spécifique, la fraction de Whipple, qui possède une action favorable dans certaines anémies hypochromes ou

post-hémorragiques, mais est inactif sur le Biermer : C'est un simple facteur de prolifération médullaire. Les deux facteurs paraissent différents l'un de l'autre ; dans le foie d'un malade non traité, mort d'anémie pernicieuse, on ne trouve pas de principe anti-pernicieux alors que le facteur anti-anémique existe en abondance.

Les magnifiques travaux de Castle à Boston (1929) affirment le rôle de l'estomac dans l'élaboration du principe antipernicieux; ce rôle est suspecté en partant des constatations d'achylie gastrique et d'atrophie de la muqueuse gastrique dans le Biermer, puis confirmé expérimentalement. Castle arrive à la conclusion que le suc gastrique normal renferme un principe à potentialité hormonale, le facteur intrinsèque, qui agit sur l'hématopoièse et dont la disparition entraîne l'anémie pernicieuse. Inactif par lui-même, ce facteur est susceptible de réagir sur une autre substance contenue dans la viande de bœuf, dans l'albumine d'œuf cru, dans la levure, appelée « facteur extrinsèque ». L'intéraction de ces deux facteurs, dans les conditions d'acidité favorable, aboutit à l'élaboration dans l'estomac, du principe antipernicieux spécifique lequel, après résorption intestinale, est stocké dans le foie. Cette conception est généralement admise, bien que l'existence du facteur extrinsèque ait été l'objet de vives critiques.

Dernier en date des facteurs antipernicieux connus, la vitamine B-12 (Rickes & Coll, Smith, 1948), paraît s'identifier, selon certains auteurs, au principe extrinsèque et, par conséquent, au principe antipernicieux hépatique, puisqu'elle est extraite du foie ; c'est ainsi que le facteur intrinsèque, dont on ignore la nature chimique exacte, n'interviendrait qu'en permettant l'absorption intestinale du facteur extrinsèque. Par ailleurs, la vitamine B-12, pourrait être synthétisée dans l'intestin par des saprophytes bactériens.

II. — Les facteurs antipernicieux et le problème physiopathologique de la mégaloblastose

Le mégalobaste est généralement considéré comme un normoblaste pathologique, carencé, porteur d'un « trouble cellulo-évolutif » doublé d'un « trouble de maturation », dus l'un et l'autre en un déficit en principe antipernicieux. Il est susceptible de se normaliser si, d'une part, les éléments indispensables à sa maturation physiologique lui sont fournis, et si, d'autre part, il n'est pas trop avancé dans son stade évolutif. Il serait identique au mégaloblaste embryonnaire, si bien que l'hématopoïèse du Biermer se ferait dans les mêmes conditions que chez l'embryon où manquent de nombreux facteurs de croissance et de vitalité.

Le problème physio-pathologique de la mégaloblastose est centré sur l'étude des facteurs responsables de la normalisation érythroblastique, et qui assurent par là-même la régularisation de l'érythropoièse.

L'hypothèse de Castle demeure valable : elle fait intervenir trois principes différents dans le processus de maturation érythroblastique : un facteur intrinsèque, un facteur extrinsèque, un principe antipernicieux hépatique, dont l'activité antipernicieuse se définit, dit Polonovski, « comme le degré d'efficacité du produit dans le traitement de l'anémie de Biermer, ce qui le différencie de l'activité antianémique non spécifique, de nombreux facteurs agissant comme stimulants de l'hématopoïèse dans les anémies d'origines très diverses ».

a) Le facteur intrinsèque est essentiellement d'origine gastrique, accessoirement intestinale. Il paraît élaboré chez l'homme par les grandes de Brünner du fundus et sécrété avec le suc gastrique. Mais cette sécrétion est sous la dépendance d'une bonne trophicité de la muqueuse gastrique qui serait assurée, dans les conditions physiologiques normales par le foie. L'extrait de foie guérit l'atrophie gastrique : la cicatrisation des « plages nacrées atrophiques » de la muqueuse gastrique constitue de fait un test précieux de l'efficacité thérapeutique des extraits hépatiques sur le Biermer. Par contre, dans certaines circonstances pathologiques, le foie peut cesser, soit de façon définitive, soit de façon temporaire, d'exercer son action gastrique eutrophique.

Thermolabile, le facteur intrinsèque est de nature enzymatique ; on en ignore la composition chimique exacte.

b) Le facteur extrinsèque, thermostable, est apporté à l'organisme par l'alimentation, surtout par les matières protidiques. Certains auteurs assimilent actuellement ce facteur à la vitamine B-12.

c) Le facteur antipernicieux hépathique spécifique peut aussi être identifié à la vitamine B-12, et, par là-même, au facteur extrinsèque lui-même, dont il ne constituerait qu'une forme de réserve. Dès lors, la théorie de Castle, qui faisait résulter le principe antipernicieux d'une interaction entre facteur intrinsèque et facteur extrinsèque, doit être modifiée et de fait, elle l'a été par Castle lui-même, qui s'appuya sur les expériences suivantes de Bethell : Une substance identique à la vitamine B-12 peut être extraite des selles d'un Biermérien.

Quand on l'injecte à un autre biermérien, elle provoque une amélioration clinique et hématologique effective. Dès lors, l'anémie est due à un trouble de la résorption de la vitamine B-12.

Il en résulte que le facteur intrinsèque n'interviendrait qu'en permettant l'absorption par la muqueuse intestinale du facteur extrinsèque, ou vitamine B-12, lequel, mis en réserve dans le foie, deviendrait le principe antipernicieux spécifique.

Toutefois, il n'est pas certain que le principe antipernicieux, hépatique ainsi défini soit le seul contenu dans le foie, il existerait dans le foie d'autres éléments hématopoïétiques, d'importance secondaire chez les biermériens, mais dont l'apport s'avère indispensable à la guérison de certaines hémopathies mégaloblastiques symptomatiques réfractaires à la vitamine B-12 (anémie mégaloblastique de la sprue, de nutrition de Lucy Wills, de la grossesse). Ces facteurs, secondaires s'intègrent dans le cadre du complexe B.

Les récents travaux d'Owren, exposés au Congrès d'hématologie de Cambridge (août 1950), apportent une précieuse contribution à la pathogénie du Biermer. En particulier, il ne semble plus permis d'identifier la vitamine B-12 au principe antipernicieux hépathique, car dit Owren, « la vitamine B-12 n'est pas la réponse thérapeutique complète de l'anémie pernicieuse ».

Contrairement aux extraits de foie brut, la vitamine B-12 n'entraîne ni l'augmentation de l'hypoprothrombinémie, ni celle de la proaccélérine ou facteur V dans le sang, réaction prenant naissance dans le foie du malade. La substance active dans les extraits de foie brut, qui normalise le taux de la prothrombine dans le sang, est différente de la substance antipernicieuse.

De telle sorte que l'anémie pernicieuse semble liée à une déficience en deux facteurs :

— en vitamine B-12 ;

— et en une substance hépatique nécessaire « à la restauration de la protéine dans le foie ».

Le trouble de la synthèse protéinique dans le foie de biermérien, est le primum movens d'un syndrome biologique, dont les trois éléments sont l'hypoprothrombinémie, d'où une hémoglobine pathologique traduisant un trouble de la synthèse de la globine, la macrocytose enfin, due à un trouble de la viscosité sanguine. Ce syndrome apparaît comme une « entité clinique », tant au cours de l'anémie pernicieuse que d'autres anémies macrocytaires, et se révèle selon Owren réfractaire à la vitamine B-12.

Et cet auteur de conclure : « dans l'anémie pernicieuse, il existe un trouble de la fonction hépatique, en particulier de la synthèse protéinique, produisant, d'une part, une hypoprothrombinémie et, d'autre part, un trouble dans la synthèse de la globine

qui donne naissance à une hémoglobine pathologique avec une macrocytose comme phénomène secondaire ». Cette altération fonctionnelle hépatique primitive commune au Biermer et aux autres anémies macrocytaires, insensible aux extraits hépatiques purifiés et à la vitamine B-12, ne constitue cependant pas la raison d'être de la mégaloblastose ; du moins a-t-elle le mérite, pensons-nous de rendre compte de l'inefficacité thérapeutique de la B-12 dans les anémies macrocytaires non Biermériennes.

Quant à l'acide folique ou acide ptéroylglutamique découvert par Snell & Petersen, en 1941, et d'une manière générale aux ptéroyglutamates (acides ptéoryltriglutamique et acide ptéroylheptaglutamique), ils ne s'identifient ni au principe extrinsèque de Castle, ni au principe antipernicieux du foie. Les travaux récents font de l'acide folique un facteur général de croissance possédant de ce fait une certaine activité hématopoïétique due à son intervention dans le métabolisme des protéines endocellulaires. Mais ce n'est pas un facteur hématopoïétique à proprement parler. Il a donné de remarquables résultats thérapeutiques dans les anémies macrocytaires de nutrition, dans les anémies macrocytaires de la grossese, dans l'anémie levuro-curable de Lucy Wills, dans l'anémie de la sprue.

d) Le facteur intestinal est primordial.

Les éléments vitaminiques du complexe B, qui interviennent dans l'élaboration des facteurs hématopoïétiques hépatiques, jouent un rôle important dans la biologie des espèces microbiennes qui pullulent à l'intérieur de l'intestin. La flore microbienne intestinale participe, par conséquent, à la régulation du processus hématopoïétique : soit dans le sens favorable à l'organisme, les germes pouvant synthétiser des facteurs vitaminiques indispensables, soit dans le sens défavorable, certains germes pouvant utiliser à leur propre compte les éléments indispensables à l'hématopoïèse normale, ce qui détermine la non-utilisation du facteur extrinsèque.

En définitive, à l'échelon médullaire, les troubles profonds du mégaloblaste résultent d'une pertubation du métabolisme des acides nucléiques endocellulaires, c'est-àdire d'une mauvaise répartition des acides ribose et ribodésose nucléiques, et d'une mauvaise action du complexe enzymatique : ribonucléase et desoxyribonucléase, qui règlent les phénomènes de croissance cellulaire. Ainsi donc « les facteurs hématopoïétiques du foie, eux-mêmes sous la dépendance de facteurs gastro-intestinaux, agis-

sent en dernier ressort en régularisant la croissance des cellules médullaires » P.L. Drouet & Coll., S.H.P. 2 février 1950.)

En conclusion, la maladie de Biermer peut être considérée :

« Soit comme une altération hépatique primitive, fonctionnelle, entraînant secondairement une atrophie de la muqueuse gastrique, avec disparition définitive de la sécrétion du facteur intrinsèque et avec modification de la flore intestinale, par suite de l'anacidité gastrique ;

« Soit plutôt comme une modification primitive de la flore intestinale entraînant une carence hépatique en facteurs hématopoïétiques indispensables, génératrice elle-même de l'atrophie gastrique et de la disparition définitive du facteur intrinsèque » (P.L. Drouet & Coll.)

« Quant au mécanisme physio-pathologique de la mégaloblastose, il apparaît très complexe, faisant intervenir une intrication de facteurs, — facteurs digestifs, vitaminiques et microbiens, — qui semblent, en dernier ressort, agir en étroite synergie pour régulariser le métabolisme des acides nucléiques, dont la pertubation paraît devoir être incriminée à l'origine même de la métaplasie médullaire mégaloblastique ». Id.

III. — La régulation endocrinienne et nerveuse de l'érytropoièse

Les éléments figurées du sang et, en particulier, ceux de la série rouge, se renouvellent constamment. Sans cesse des cellules se détruisent et d'autres plus jeunes les remplacent ; pour assurer la fixité des éléments figurés du sang, la moelle osseuse va adapter sa production aux rythmes de destruction. De concert avec les facteurs antipernicieux précédemment décrits, les glandes endocrines et le système nerveux interviennent dans le cycle de l'hématopoïèse .

Rôle de la thyroïde :

Des faits expérimentaux rapportés par L. Arvy (Revue d'Hématologie, tome 6, n° 2, 1951), soulignent l'activation de l'hématopoïèse provoquée par les extraits thyroïdiens ou la thyroxine. Cliniquement, on a décrit une anémie hyperchrome et macrocytaire dans la myxoedène, et constaté que la thyroïde stimule la multiplication et la maturation des éléments rouges.

Rôle des glandes génitales :

L'expérimentation chez le rat, effectuée par Gordon et Coll. (1944), révèle que l'hormone mâle a une action stimulante sur l'érythropoïèse, tandis que l'hormone femelle l'inhibe (Castrolabe).

La clinique décrit des cas d'anémies de type variable, par hypogonadisme et réagissant bien aux injections de testostèrone (2 cas rapportés par Watkinson, en 1947).

Rôle du cortex surrénal :

Cette glande possède une action stimulante sur l'érythropoïse.

Rôle de l'hypophyse :

A la suite d'expériences faites par Arvy, Gabe et Studenski chez le rat albinos, l'hypophysectomie détermine outre l'hypoplasie érythroblastique, une hypoplasie médullaire totale. Par ailleurs, la maladie de Simmonds s'accompagne d'une anémie, alors que la maladie de Cushing donne lieu à une polycytémie.

Selon Vollmer, Arvy, l'action hématopoïétique, de l'antéhypophyse s'exerce indirectement par l'intermédiaire de la thyroxine, de l'hormone corticotrope et de l'hormone somatotrope.

Rôle de la rate :

Elle paraît exercer surtout une action frénatrice sur l'hématopoïèse aussi bien sur les globules rouges, les plaquettes que les polynucléaires. De plus, elle agit sur la libération des cellules de la lignée myéloïde, particulièrement sur l'érythrodiabase.

Rôle du système nerveux :

Il est dévolu essentiellement au diencéphale dont les lésions ont été déjà signalées par Paviot & Dechaume dans le Biermer ; Lhermitte, Worns & Ajurriaguerra découvrent des lésions dégénératives et hémorragiques du diencéphale et des noyaux infundibulo-tubériens et signalent la possibilité d'une théorie diencéphalique de l'anémie pernicieuse.

L'action du diencéphale s'exerce par l'intermédiaire de l'antéhypophyse. Cette action sur les centres hématopoïétiques se déclencherait, soit par voie endocrinienne, soit par voie purement nerveuse.

Il est peut-être difficile d'admetre cliniquement cette influence neuro-endocrinienne. Cependant, sans vouloir généraliser la théorie psychosomatique des maladies organiques, on est en droit de penser que le complexe « cortico-diencéphalique » n'est

pas étranger au déclenchement subit, brutal, imprévu d'affections restées latentes.

Si nous insistons sur ce point, c'est que nous avons été frappé par l'observation de Mad. Rou... (obs. exposée plus loin). Cette malade présente, en effet, un choc émotionnel grave, en 1948. Elle présente subitement une aménorrhée totale. En 1950, s'installe un syndrome neuro-anémique grave. Trois mois plus tard, la vitamine B-12 guérit le syndrome neuro-anémique, rétablit l'hématopoïèse et, fait intéressant, provoque un retour du cycle menstruel. N'y a-t-il pas coïncidences curieuses pour admettre une certaine relation entre ces faits pourtant disparates ?

B. — MECANISME DES LESIONS DU SYSTEME NERVEUX

Il faut préciser les raisons de la localisation si particulière des lésions du système nerveux et leur mécanisme intime.

I. — Localisation des lésions

Les lésions intéressent avec prédilection les cordons postérieurs et latéraux de la moelle.

Pour expliquer cette répartition des lésions, il faut faire appel à la systématisation particulière des faisceaux de la moelle ; certains faisceaux auraient une fragilité spéciale, ce sont les plus récents ontogéniquement et phylogéniquement, d'autre part, les fibres longues sont moins résistantes que les courtes, car les conditions parfaites de trophicité y sont difficilement réalisables.

Par ailleurs, la théorie vasculaire donne une interprétation satisfaisante de la localisation des lésions : en effet, selon Pierre Marie et Crouzon, ces dernières sont situées dans la zone irriguée par les artères spinales postérieures et latérales ; or, le territoire de la spinale antérieure reçoit une meilleure irrigation que celui des spinales postérieures et latérales.

II. — Le mécanisme de la dégénérescence nerveuse

Il semble bien que la myéline est atteinte en premier lieu, suivie plus tard par l'altération du cylindraxe.

Ce processus de démyélinisation primitive met en jeu un trouble dans le métabolisme des lipoïdes. « La microglie, assimilable au système réticulo-endothélial, interviendrait dans la phagocytose des lipoïdes désintégrés et dans la démyélinisation » (Roger et Olmer).

La pathogénie que nous venons d'esquisser concerne les manifestations nerveuses observées dans le Biermer. Les syndromes

neurologiques que l'on rencontre, parfois, au cours des autres anémies, ne semblent pas relever d'une pathogénie différente. Si on les observe d'une manière exceptionnelle dans ces derniers cas, c'est que la cause déglobulisante y agit pendant une plus courte durée et n'a pas assez de temps pour frapper le système nerveux.

Enfin, comme dans presque toutes les maladies dégénératives, on constate dans la sclérose combinée subaiguë, l'importance de la disposition individuelle ou familiale. Grâce à la biochimie et à l'histochimie des nerfs, on pourrait déterminer la composition chimique de la myéline, les modifications chimiques de la myélolyse... et par là-même, espérer résoudre le problème des manifestations nerveuses au cours des anémies.

Chapitre Deuxième

LA VITAMINE B. 12

ETUDE THEORIQUE ET EXPERIMENTALE

INTRODUCTION

Depuis les découvertes initiales de Whipple, de Minot & Murphy, l'isolement du principe antipernicieux du foie a fait l'objet de très nombreux travaux. Alors que tant d'hormones et de vitamines ont dévoilé leur mystère en quelques années, il a fallu quelques trente ans d'infatigables recherches, de tâtonnements, de tentatives suivies de déceptions, pour réaliser les espoirs des chercheurs. La raison en est dans l'impossibilité de créer l'anémie pernicieuse expérimentale chez l'animal.

« Véritable événement biologique et thérapeutique » l'isolement et la caractérisation de la vitamine B-12, ont été possibles grâce au choix de tests biologiques sûrs et fidèles. Ecoutons Jean Cheymol qui dit : « Pour satisfaire l'esprit, la progression des recherches dans l'étude d'un principe actif hormonal ou vitaminique doit parcourir les étapes suivantes :

« Caractérisation d'une action physiologique dans un organe animal ou végétal ;

« Extraction d'un corps actif par enrichissements successifs des fractions provenant de la matière première, les progrès étant suivis à l'aide d'un test bien choisi ;

« Obtention du corps pur et étude de sa constitution ;

« Réalisation du principe actif par synthèse ;

« Enfin, création de corps synthétiques plus simples possédant l'activité désirée à un degré voisin ou supérieur à la substance naturelle isolée » (Sem. Hôp. de Paris, 10-2-1949).

Bien que les travaux déjà nombreux consacrés à la vitamine B-12 n'aient pas encore réussi à franchir ces « étapes » dans leur totalité, il n'en demeure pas moins qu'après la déconvenue de l'acide folique, l'obtention de la vitamine B-12, assimilée actuellement par la plupart des auteurs au principe antipernicieux hépatique, marque le progrès le plus décisif réalisé, depuis le début des recherches thérapeutiques consacrées aux anémies pernicieuses.

I. — Découverte de la vitamine B-12. — Historique

En juin 1947, Mary Shorb, bactériologiste de l'Université de Maryland (USA) parvint à isoler, à partir du foie, un facteur de croissance indispensable au développement des cultures de Lactobacillus Lactis Dorner, qu'elle dénomma facteur L.L.D. (initiales du nom du germe étudié). Par ailleurs, l'activité antiper-

nicieuse des extraits de foie était parallèle à leur richesse en ce facteur.

Ces données permirent à Rickes et ses collaborateurs : Brink, Koniusky, Wood et Folkers (New-Jersey), par fractionnements extractifs du foie, d'isoler un corps chimique cristallisé en aiguille rouge sombre, actif à la dose de quelques microgrammes sur toutes les lésions de la maladie de Biermer. Ils appelèrent ce produit : Vitamine B-12.

A quelques jours d'intervalle, le 24 avril 1948, Lester Smith & Parker, en Angleterre obtiennent deux substances amorphes du foie de veau, rouges, très actives dans le Biermer ; plus tard, ils arrivent à cristalliser l'une d'elles et à l'étiqueter vitamine B-12.

West, avec Rickes traite trois malades atteints de Biermer et assiste à une transformation spectaculaire aux doses de 150 gammas, 6 gammas et 3 gammas respectivement : la vitamine B-12 est ainsi le corps actif à la plus petite dose de tous ceux employés en médecine.

La découverte de la vitamine B-12 est confirmée en Grande-Bretagne le 24 novembre 1948, par Ellis, Petronw et Snook. Par ailleurs, dans leurs essais, Steggs, Snell et à leur suite beaucoups d'auteurs, emploient Lacto Bacillus Leichmanii qui s'avèrent plus commode.

D'autre part, le prix de revient de la vitamine B-12, à partir du foie étant très élevé, on cherche, grâce au test L.L.D. d'autres substances riches en B-12, et c'est ainsi qu'à l'heure actuelle, la vitamine B-12 destinée à la thérapeutique est extraite des bouillons de Streptomyces Griséus.

II. — Propriétés psysico-chimiques, structure chimique de la B-12

« La vitamine B-12, se présente à l'état cristallisé sous la forme d'aiguilles rouges. Son spectre d'absorption présente trois maxima à 2.700, 3.600 et 5.500 angströms. Elle est soluble dans l'eau à 1,2 % à 25°, dans l'acétone à 80 %.

Elle est thermostable. Elle résiste en solution aqueuse (à 148 gammas/cm3) à un chauffage de 15 minutes à 120°.

En solution aqueuse alcaline (N.A.O.H. : 0,015 N) à la concentration de 0,2 gamma par cm3, elle est inactivée à la température ordinaire.

En solution acide (CLH, 0,10 N) à la concentration de 10 gamma par cm3, elle perd 12 % de son activité en trois heures et 75 % en vingt-trois heures.

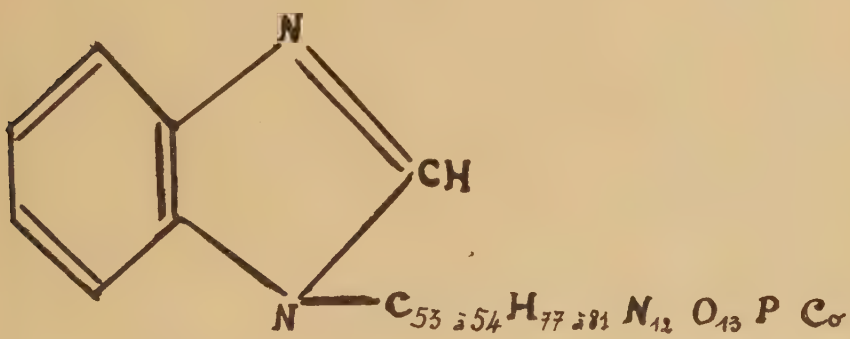
Les cristaux noircissent à des températures comprises entre 210-220°. Leur point de fusion n'est pas inférieur à 300° (Guy Duchesnay, in Gazette Médicale de France, 2e n° de mai 1950, n° 10, tome 57).

Smith, puis Rickes et Coll., Wijmenga et Coll., Ellis et Coll. établissent que la molécule de vitamine B-12, renferme 4 % de cobalt. Le poids moléculaire se situe entre 1.500 et 1.600.

Smith et Parker découvrent la présence de phosphore, tandis que Rickes et Coll. prouvent l'absence de soufre dans la molécule. D'autre part, l'étude du spectre d'absorption en lumière infra-rouge, par Robinson, décèle la présence de P.O. et des groupes N. H. et O.H., et la présence probable de C.H. aromatiques.

Brink et Coll. supposent qu'il s'agirait d'une substance optiquement active du groupe des ptérines.

Brink et Folkers, Halliday et Petrov, par dégradation de la B-12, obtiennent le 5-6 diméthyl benziminazol et proposent la formule provisoire :



Diehl, Van Haar et Sealock, grâce à l'étude des propriétés magnétiques de la B-12, aboutissent au fait que le cobalt doit s'y trouver à l'état trivalent, ou qu'il se trouve à l'état bivalant, couplé à un atome d'oxygène.

Veer et Coll. pensent que la vitamine B-12 renferme le groupe cyanure combiné avec l'atome de cobalt.

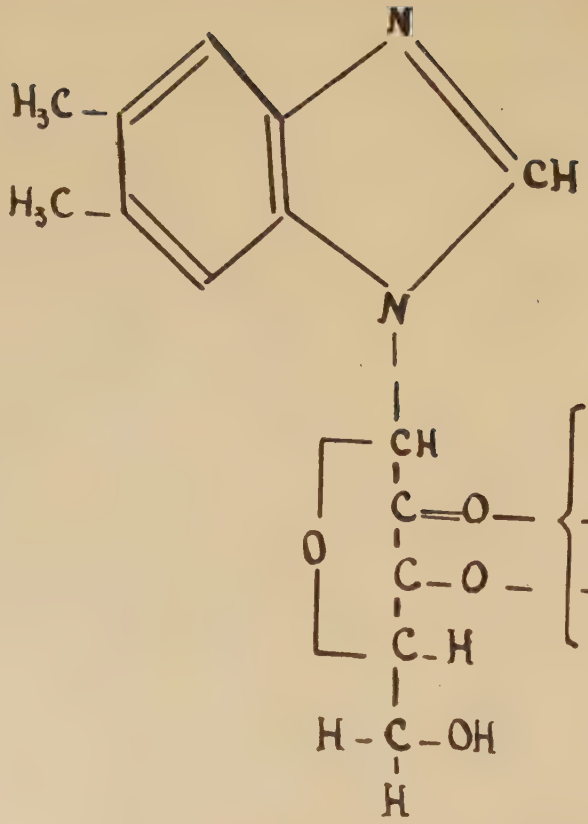
Todd parvint à isoler une large fraction de la molécule, comprenant le 5-6 diméthyl benziminazol en combinaison glucoside avec une molécule de ribose phosphorylée sur C-2 ou C-3. La fraction contenant le cobalt est attachée au phosphore par l'intermédiaire d'un atome d'oxygène. Elle représente les 2/3 de la

molécule et sa structure n'a pu encore être débrouillée. Il existe, en outre, de l'ammonium et deux molécules d'amino-propanol.

La vitamine B-12 est incompatible avec les oxydants, les réducteurs, les métaux lourds, les acides et les bases ; parmi ses incompatibilités chimiques, signalons l'acide ascorbique (vitamine C) dans le mélange :

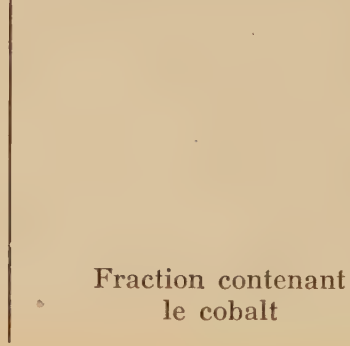
Vitamine B-12 (15 gammas/cm3) + acide ascorbique (10 mg/cm3) après 24 heures on note une altération de 50 % de la vitamine B-12.

A la lumière des travaux récents, précédemment passés en revue, la formule chimique, quoique comportant certains points encore mystérieux, semble pouvoir être développée de la façon suivante:



Ribose

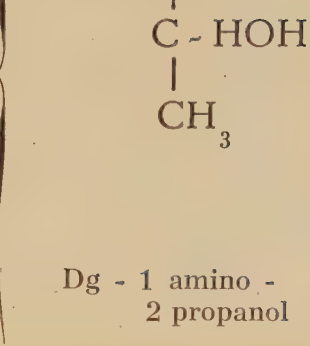
Acide phosphorique



Fraction contenant le cobalt

5-6 Diméthyl Benziminazol

Ammonium



Dg - 1 amino - 2 propanol

III. — Sources et préparation de la vitamine B-12

La vitamine B-12 se trouve dans les milieux les plus divers, en particulier dans les éléments pourvus du complexe vitaminique B. Le foie en renferme 0 mg. 50, à 1 mg. par kilo ; le lait, les œufs, 0 mg. 20 par kilo. Sa présence a encore été caractérisée en plus faibles quantités dans la farine de poisson et jusque dans les matières fécales de l'homme et des animaux (bouse de vache).

A l'heure actuelle, les seules méthodes de préparation de la vitamine B-12 sont d'ordre biologique. Il est nécessaire de s'adresser à la matière vivante.

La matière première à laquelle on s'adressa d'abord fut le foie, soit purifié directement, soit après protéolyse papaïnique. Lester Smith fit appel à des méthodes physiques compliquées et délicates, comme celles qu'on emploie habituellement pour l'étude et l'isolement des pigments : chromatographie, absorption sur le charbon de bois, élution des zones colorées et précipitations fractionnées par le sulfate d'ammonium. Ces opérations d'extraction et de purification, longues et pénibles, donnaient un rendement très insuffisant : un gramme pour quatre tonnes de foie, ce qui aboutissait à un prix de revient très élevé.

Heureusement d'autres sources ont été découvertes qui permirent la fabrication industrielle de la vitamine B-12 à un prix de revient moins onéreux.

Rickes et ses Collaborateurs isolent une substance identique à la B-12, à partir de cultures de streptomyces Griseus, le même microorganisme qui sert à la préparation de la streptomycine. Cette substance possède les mêmes propriétés physiques et chimiques que celle extraite du foie : c'est celle que fabriquent les firmes commerciales.

Par ailleurs, les mêmes auteurs l'isolent à partir de la poudre de lait, d'extraits de viande, de bœuf, des bouillons de culture de :

— mycobactérium Smegmatis,
— lactobacillus arabinosus,
— bacillus subtilis,
— streptomyces roséochromogenus, S. Antibioticus.

Les cristaux de vitamine B-12 extraites de Streptomyces Griseus, sont doués des mêmes propriétés biologiques et antipernicieuses que la vitamine B-12 d'origine hépatique (West et Reisner, Erf et Wimmer, Mollin et surtout Kinnear et Hunter).

Récemment encore, elle a été isolée du milieu de culture de streptomyces auréofaciens, générateur de l'auréomycine.

L'extraction de la vitamine B-12, à partir des cultures de mi-

croorganisme, tout en représentant un notable progrès dans le domaine pratique, met en vedette le rôle des antibiotiques, non seulement en pathologie infectieuse, mais dans la nutrition générale de l'organisme.

Il est à souhaiter que, grâce à l'identification chimique de la molécule de vitamine B-12, il sera possible d'en effectuer la synthèes ou de préparer des corps actifs à l'aide du noyau chimique, support de l'activité biologique.

IV. — Activité métabolique de la vitamine B-12

Le champ d'action de la vitamine B-12 déborde largement l'effet antipernicieux. Des propriétés métaboliques générales, entrevues lors du 1er Congrès International de Biochimie de Cambridge (19 au 25 août 1949), permettent d'attribuer à la B-12 un rôle important dans le métabolisme des protéines et, plus particulièrement dans leur synthèse. Ceci rend compte de l'effet de la B-12 sur la croissance, prouvé tant sur les micro-organismes (point de départ de sa découverte), que sur les divers vertébrès.

Schultze, chez de jeunes rats, nés d'une mère dont la seule source de protéines dans le régime, au cours de la gestation, est le soja, constate, au moment de leur naissance, un syndrome d'urémie aiguë que combat l'injection de 0,05 gammas de vitamine B-12.

Charkey et Coll. établissent que la B-12 réduit le taux d'acides aminés dans le sang circulant, et stimule l'utilisation des acides aminés circulants, qui sont employés à la construction de tissus, c'est-à-dire à l'anabolisme protéique.

Stern démontre à son tour que la B-12 est indispensable à la synthèse des ribonucléines des noyaux cellulaires du foie.

Selon Pentz et Coll. la vitamine B-12 aurait un curieux effet de protection contre l'effet thymolytique de hautes doses d'hormones corticostéroïdes chez le rat, ce qui laisse à supposer qu'elle interviendrait activement dans la synthèse de la Thymidine.

Etudiant le besoin du rat en radical méthyl pour la formation des leucocytes, Dinning et Coll. précisent que la B-12 est indispensable à l'utilisation des radicaux méthyl de la Bétaïne.

Dubnoff étudie l'influence de la B-12, sur le processus de transmétylation in vitro : elle accélère la réduction de l'homocystine et en diminue l'oxydation dans les tranches de foie du rat. Or, l'homocystine semble bien être l'accepteur direct du radical méthyl, il en résulte que la synthèse de la méthionine augmente en présence de la B-12.

Une expérience d'Oginsky confirme ce résultat obtenu in vitro. Le foie des rats soumis à un régime carencé en B-12, a un pouvoir diminué de former de la méthionine aux dépens de l'homocystine, de la choline ou de la bétaïne.

Jukes et Coll. expérimentant sur le poulet, concluent que la B-12 est nécessaire à la transformation de l'homocystine en méthionine. Stekal aboutit à la même conclusion chez le rat.

Tous ces résultats font supposer que la vitamine B-12 agirait comme porteur d'hydrogène aux radicaux S-S et interviendrait directement dans la synthèse de la méthionine, acide aminé soufré, dont l'activité métabolique est bien connue.

A. Aschkenazy et P. Parienté (Revue d'hématologie, tome 6, n° 2, 1951, pages 165-183) comparant les actions anabolisantes et hématopoïétiques de la B-12, de la méthionine et d'un extrait hépatique antipernicieux, sur la réparation de l'inanition protéique chez le rat adulte, dégagent deux conclusions principales, à savoir :

« Ces extraits hépatiques antipernicieux contiennent, en dehors de la vitamine B-12, au moins un facteur hématopoïétique supplémentaire, alors que leur action sur le poids somatique relève essentiellement de la B-12 seule.

« La molécule de B-12 contient deux fractions physiologiquement distinctes, l'une douée seulement d'un pouvoir anabolisant, particulièrement prononcé à l'égard du foie et des organes lymphoïdes, remplaçable par la méthionine, l'autre purement hématopoïétique à action spécifique différente de celle de la méthionine, renfermant le cobalt. Les isotopes radio-actifs, pourraient éventuellement préciser cette discrimination ».

D'autre part, H. Bernard, Gajdos et M^me^ Gajdos-Török (Le Sang n° 5, 1951), insistant sur l'action de la B-12 dans le métabolisme des amino-acides et des bases puriques, signalent son intervention dans la synthèse de la protoporphyrine.

En conclusion, grâceà son activité métabolique, la vitamine B-12 exerce un effet sur la croissance, « développe un effet lipotrope et protège l'animal en croissance contre l'intoxication thyroïdienne ».

V. — Effet de la vitamine B-12 sur la croissance

En 1947 déjà, Nichol découvre dans les extraits hépatiques actifs contre l'anémie pernicieuse, un facteur indispensable à la croissance optimale du poussin. Neumann et Johnson confirment ce fait chez le porc.

La même année, Mary Shorb établit la présence dans les extraits hépatiques, d'un principe nécessaire à la croissance de Lactobacillus Lactis Dorner. En outre, l'activité clinique antipernicieuse des extraits hépatiques est proportionnelle à leur richesse en ce facteur de croissance. Nous avons précédemment dit comment ce fait, utilisé comme test qualitatif pour l'étude des fractions purifiées d'extraits de foie, permit à Rickes et collaborateur de progresser dans des travaux, dont l'aboutissement fut la découverte de la vitamine B-12. D'autres variétés de Lactobacillus Lactis (Leichmanni) exigent pour leur multiplication en cultures, l'addition de vitamine B-12. L'action biotique de celle-ci s'exerce aussi sur Eugléna Gracilis, petite algue flagellée.

Cette action de stimulation de la croissance a été étudiée sur divers vertebrés, en particulier le rat, le poussin et le porc.

La plupart des expériences contribuent à assimiler la vitamine B-12 au « facteur de protéine animale » ou Animal Protein Factor (APF) contenu dans les farines ou les hydrolysats de poisson, les déchets de viande et les farines de foie, qui favorise la croissance des animaux.

Ott et Coll., confirmés par Lillie et Denton, Nichol, Schafer démontrent que la B-12 est indispensable à la croissance du poussin. Richardson et Blaylock, en étudiant les relations entre la B-12 et les diverses protéines qui entrent dans le régime des poussins, constatent que la croissance de ces animaux est très ralentie si la seule source de protéine est d'origine végétale. Par contre, lorsque ce régime à base de farine de soja est additionné de vitamine B-12 à la dose de 10 à 20 gammas par kilo de poids de nourriture, la croissance redevient normale. Il est donc possible d'élever les poussins avec des protéines végétales, à condition de fournir en plus à ces animaux du soja et de la B-12. En outre, cette vitamine constitue un facteur favorisant l'éclosion des œufs.

Frost et Emerson, étudiant la croissance du jeune rat, découvrent l'action favorisante de la B-12 : une dose de 0 ga, 128 par jour double la vitesse de la croissance.

Jaffé constate que la B-12 permet la croissance et la reproduction de souris soumises à un régime synthétique dépourvu d'APF Pour Stekal et Weiss, le rat est capable de croître normalement avec un régime dépourvu de méthionine et de choline, à condition de donner de l'homocystine et de la B-12. Donc s'il dispose de B-12 et d'un substrat adéquat, le rat est à même de synthétiser des acides animés indispensables à sa croissance.

Hogan et Anderson montrent que la B-12 est indispensable

à la croissance du porcelet. Par ailleurs, Neumann avait déjà établi que les extraits de foie favorisent la croissance du jeune porc dans la mesure où ils renferment de la B-12.

En ingestion, les besoins quotidiens de B-12 seraient de l'ordre de 0 gam. 26 par kilo de poids, ou 1 gam. 5 pour 100 gr. de nourriture. En injection, les besoins sont moitié moindres.

Burnside révèle qu'avec un régime composé de froment, la B-12 ne favorise pas la croissance. Par contre, l'addition du soja au régime permet à la B-12 d'exercer un effet de croissance égal à celui de l'A.P.F.

En définitive, l'action favorable de la B-12 sur la croissance, résulte d'une modification métabolique générale, en particulier d'une stimulation des synthèses protéiques, en « augmentant l'utilisation des amino-acides circulants et en contribuant à leur fixation par les tissus » (Charkey, Wilgus et Patton). Les expériences décrites ci-dessus prouvent, par ailleurs, la nécessité d'un substrat protidique adéquat.

Cette activité eutrophique de la vitamine B-12 présente un réel intérêt pratique. Les éleveurs donnent souvent à leurs animaux des aliments riches en ce facteur, tels que farine de poissons, déchets de viande, etc... La clinique humaine n'a pas manqué de tirer parti de cet enseignement : les pédiâtres prescrivent avec succès de la vitamine B-12 chez les jeunes enfants présentant des retards de croissance.

« Ainsi, en plus de son rôle de facteur alimentaire indispensable à l'hématopoïèse chez l'homme, la B-12 est un facteur alimentaire indispensable à la croissance chez l'animal. C'est vraiment une vitamine au sens primitif du mot ». (J. Cheymol, S.H. Paris, 30 octobre 1949).

VI. — Effet lipotrope de la B-12

Schaefer a remarqué des relations entre la B-12, la choline et la méthionine chez le rat et le poussin ; chez des rats carences en choline et en méthionine, il constate que l'apport supplémentaire de B-12 concentrée ou cristalline réduit considérablement la fréquence et la gravité de l'atteinte rénale. La B-12 semble posséder la même action que la choline, car, comme cette dernière, elle favorise la croissance des animaux en expérience.

Popper et Coll. intoxicant des rats par la tétrachlorure de carbone, établissent que l'administration de 15 gammas de B-12, pour 100 gr. de poids, empêche la dégénérescence graisseuse du foie et la disparition des acides ribonucléiques de la cellule hépatique. Cetteaction lipotrope pourrait s'expliquer par l'inter-

vention de la B-12 dans la synthèse des ribonucléines cytoplasmiques du foie (Stern). Cependant, Prinzie démontre que cet effet lipotrope exige la présence dans le régime d'un substrat adéquat (Soja).

Drill et M. Cormick, György étudient l'effet lipotrope de la B-12, en fonction du régime. Le cadre de notre thèse nous empêche de rapporter les faits dans leur intégralité.

En conclusion : « l'intervention de la B-12 semble être d'activer ou de suppléer l'action de la méthionine et de la choline, toutefois, pour développer cet effet, il faut un substrat protéique adéquat ». (Lederer, in « Le Sang », n° 6, 1951, pages 489-510). Ceci concorde avec les travaux d'Oginsky, de Dubnoff et Jukes, de Stekal et Weiss, Dining et Coll.

VII. — Effet antithyrotoxique de la B-12

Point de départ des expériences :

L'addition de doses importantes de thyroïdine au régime du rat impubère entraîne une élévation du métabolisme et de ce fait une augmentation des besoins en diverses substances nutritives. Il en résulte une carence relative, responsable d'un important retard de croissance.

Les expériences :

En 1947, Erschoff montre que le retard de croissance provoqué chez le rat dans ces conditions, peut être combattu par l'ingestion de poudre de foie.

En 1949, Nichol découvre l'effet antithyrotoxique de la B-12 chez le poussin et Emerson chez le rat ; le retard de croissance de l'animal rendu expérimentalement hyperthyroïdien, cède à l'administration orale ou parentérale de la B-12 cristalline.

Prinzie insiste sur l'importance de la composition du régime auquel est soumis le rat en thyréotoxicose, et par là-même rend compte des divergences entre certains auteurs. (Erschoff et M.c. Williams, d'une part, Bethell et Lardy, d'autre part). L'effet protecteur de la vitamine B-12 ne s'exerce pas chez les rats dont la seule source de protéine est constitué par du froment : l'effet ne devient positif qu'en présence de farine de soja.

Sure et Easterling ont donné une confirmation récente de ces faits.

En conclusion, l'action antithyrotoxique de la B-12, étudiée par le texte de la croissance du rat impubère est probablement liée à l'action que cette substance exerce sur la synthèse de certaines protéines indispensables à la croissance. Ceci exige un substrat

alimentaire adéquat. Tout comme l'action sur la croissance et l'effet lipotrope, l'action antithyrotoxique de la B-12 ne s'exerce que dans des conditions bien précises (Lederer et Prinzie).

VIII. — Extaits hépatiques et teneur en vitamine B-12

Les auteurs se demandent si la B-12 est le seul principe antipernicieux du foie. Les réponses sont contradictoires, car pour les uns l'activité des extraits est plus grande que celle de la B-12, seule ; pour d'autres, certaines préparations à haute activité ne renferment pratiquement pas de B-12 ; pour d'autres, enfin, il est difficile de se faire une opinion, les résultats étant variables d'un malade à l'autre.

Selon Jacobson, en particulier, les extraits de foie contiennent un facteur primaire doué d'une certaine activité hémato-poïétique et cinq facteurs accessoires : la l. tyrosine, la xanthoptérine, le tryptophane, la guanosine et un peptide, qui, en l'absence du facteur primaire sont inactifs. La réparation globulaire serait plus rapide chez le smalades traités par les extraits hépatiques. Jacobson parvient à renforcer l'effet de la B-12 par l'addition des facteurs accessoires.

Par contre, Ungley conteste que la réparation globulaire des malades traités par la B-12 seule, soit moins bonne que chez ceux traités par les extraits de foie cru.

IX. — Les facteurs antipernicieux de Castle et la vitamine B-12

1. — *Comment intégrer l'existence de la* B-12 *à la théorie devenue classique du facteur intrinsèque et du facteur extrinsèque de* Castle ?

De nombreuses expériences contribuent à éclairer le débat.

Reprenant les vieilles expériences de Castle, Berk et Coll. donnent en ingestion à un malade atteint d'anémie de Biermer, 15 unités U.S.P. d'un extrait hépatique très purifié et observent une faible réponse réticulocytaire. L'addition à la même dose d'extrait hépatique desuc gastrique de sujet normal provoque une réponse réticulocytaire beaucoup plus appréciable.

A quatre Bierméricns, il donnent de la B-12 per os, à la dose de 5 gammas par jour. Trois deces malades reçoivent tous les jours, 12 heures après l'ingestion de B-12, 150 centimètres cubes de suc gastrique prélevé chez un sujet normal : après 10 jours de ce traitement, ils n'observent qu'une très faible réponse héma tologique.

Dans une deuxième période de 10 jours, ils donnent simultanément 5 gammas de B-12 et 150 c.c. de suc gastrique de sujet normal ; chez 3 malades, ils constatent une très nette crise réticulocytaire et une réparation rapide de l'anémie.

Hall et Coll., Ungley montrent que des doses de B-12 eficaces par voie parentérale chez le malade atteint de Biermer, sont inopérantes en ingestion : elles récupèrent leur activité si on donne en même temps ou à un faible intervalle, du suc gastrique de sujet normal.

Bethell et Coll. administrent de la B-12 en ingestion chez des Biermériens en même temps qu'un extrait de muqueuse duodénale de porc, et constatent un effet hémopoïétique très net.

Castle tire les conclusions suivantes:

— L'activité de la B-12 en ingestion rappelle celle du principe extrinsèque, ce qui conduit à assimiler la B-12 à ce dernier.

— La B-12 étant active par voie parentérale, il en résulte que le facteur extrinsèque est identique au principe antipernicieux du foie ou chimiquement très voisin.

— Le facteur intrinsèque du suc gastrique enfin, n'intervient que pour assurer le passage du facteur extrinsèque à travers la barrière intestinale, autrement dit le rôle du principe intrinsèque est de permettre l'utilisation optimum de la vitamine B-12.

Diverses expériences viennent appuyer et préciser cette théorie.

Bethell et Coll. constatent, grâce au test bactériologique, la richesse en B-12,des selles tant de sujets normaux que de Biermériens non traités. Ils ont pu déclencher une crise réticulocytaire chez des Berméricns soumis à des injections de produit extrait des selles de Biermériens non traités. La B-12 paraît donc synthétisée dans le côlon par des saprophytes microbiens. Girwood *en a donné une confirmation récente.*

Par ailleurs, la présence de B-12 dans le côlon n'a aucun effet sur l'anémie de Biermer, car le côlon est incapable de résorber ce principe. Davidson, en effet, chez le malade atteint d'anémie pernicieuse, ne découvre aucune action hémopoïètique après introduction de la B-12 dans le côlon par lavements, même si la B-12 est additionnée de suc gastrique de sujet normal. Et Jean Cheymol de conclure (Sem. Hôp, Paris, 30 octobre 1949) :

« Ce ne serait donc pas tant le manque de B-12, véritable vitamine alimentaire, qui serait en cause (dans le Biermer) que celle du ferment intrinsèque, capablede la libérer, absent du tube digestif du biermérien ».

S'il est vrai que tous les auteurs s'accordent à mettre en relief

l'absence du facteur intrinsèque dans la physiopathologie du Biermer, il n'en demeure pas moins que les opinions sont partagées quant à la signification du facteur extrinsèque et du principe antipernicieux. En particulier, les déclarations judicieuses d'Owren devant le récent congrès d'hématologie de Cambridge (août 1950) ne laissent, semble-t-il, plus subsister de doutes sur l'impossibilité d'assimiler la B-12 au principe antipernicieux. Nous enavons déjà discuté à propos de la pathogénie de l'anémie pernicieuse.

Constatant l'inefficacité de la B-12, sur l'hypoprothrombinémie et sur l'apparition de la proaccélérine dans le sang du Biermérien, Owren isole des extraits de foie cru une substance « nécessaire à la synthèse normale de protéine dans le foie » laquelle s'est révélée active sur le taux de prothrombine. Ce facteur, distinct de la B-12 et qui normalise le taux de prothrombine dans le sang, se trouve aussi dans la protéine de bœuf, et peut être appelé « facteur de synthèse protéique » ou F.S.P.

En conclusion, la vitamine B-12 se révélant inactive sur certains stigmates fondamentaux (pour Owren du moins) de la maladie de Biermer, il en résulte qu'elle ne doit pas être identifiée au principe antipernicieux.

2. — *Rôle du cobalt :*

Gabriel Bertrand et Machebœuf ont décelé la présence du cobalt dans presque tous les tissus végétaux et animaux, notamment dans le pancréas. Pour beaucoup d'êtres vivants, le cobalt est un élément oligo-métallique indispensable à l'équilibre vital et sa déficience peut provoquer chez les herbivores des carences souvent mortelles. En Australie, on connaît une maladie du bétail ou « Coast diséase», syndrome anémique cachectisant provoqué par l'absence de cobalt dans les terrains de pacage, et amélioré par le cobalt per os (et non en injection) laissant supposer que ce métal est indispensble aux bactéries du rumen.

La présence de cobalt dans la molécule de vitamine B-12 a remis en vedette le rôle biologique de cet oligo-élément, mais il est encore impossible de préciser son intervention dans le mode d'action antipernicieuse de la B-12.

En particulier, l'hypothèse que les bactéries intestinales des ruminants utiliseraient le cobalt médicamenteux, pour synthétiser la B-12, n'est pas confirmée :

D'autre part, il est possible, chez l'homme et les animaux, de créer une polyglobulie par absorption de cobalt.

En conclusion, l'action de la B-12 est peut-être due en partie à son complexe cobaltique, mais sa teneur en cobalt seule, ne saurait expliquer son « efficacité extraordinaire ».

3. — *Quel est le rôle de la* B-12 *dans la formation des hématies ?*

La mégaloblastose dans la moelle biermérienne est due à la maturation défectueuse des cellules érythroblastiques. La vitamine B-12 est le facteur hépatique qui permet de normaliser la maturation des érythrocytes. A l'échelle cellulaire, elle agirait comme coferment dans un ferment indispensable à la formation du globule rouge normal, c'est-à-dire dans le métabolisme des acides nucléiques endo-cellulaires.

X. — Rôle antihistaminique et antianaphylactique de la vitamine B-12

Contrairement aux extraits hépatiques qui donnent des réactions de sensibilisation chez certains malades, la vitamine B-12 ne provoque aucun phénomène allergique. Bien plus, elle est douée d'une véritable action désensibilisante.

Selon Vincenzo Traiva, le pouvoir antianaphylactique de la B-12 serait 30 à 50 fois supérieur à celui des antihistaminiques habituels. Il serait intéressant d'étendre cette propriété à la thérapeutique.

XI. — Titrage de la vitamine B-12

Il utilise les propriétés physiques, microbiologiques et cliniques du principe antianémique.

— L'examen optique au spectrophotomètre mesure l'absorption dans les zones violettes.

— Le contrôle clinique détermine la plus petite quantité qui provoque une réticulocytose normale chez le Biermérien non traité.

— Le dosage bactériologique est le plus employé. Il s'appuie sur le fait que la B-12 est un facteur de croissance quasi spécifique de Lactobacillus Dactis Dorner et, surtout, de Lactobacillus Leichmanii ; il est rendu possible grâce au parallélisme entre l'effet sur la croissance de ce microorganisme et l'activité antianémique. Cette méthode a été adoptée par Rickes et ses Collaborateurs, au cours de leurs recherches.

Sous l'angle biologique, l'action eutrophique de la B-12 sur un microorganisme illustre l'influence de cette vitamine sur le métabolisme général et la nutrition.

XII. — Les sous-groupes de la vitamine B-12

La vitamine B-12 a donné naissance à 4 sous-groupes désignés par a, b, c, d, d'activité éminemment variable :

1. — *Vitamine* B-12. *a*) :

Isolée du foie par Kakzka, Wolf et Folkers, elle peut être aussi obtenue par hydrogénation de la B-12. Son activité expérimentale et thérapeutique serait trois fois moindre que celle de la B-12.

2. — *Vitamine* B-12 *b*) :

Lors de la découverte de la B-12 par Smith, furent isolées deux substances : la 1re bientôt cristallisée par Smith et Parker, fut identifiée à la B-12 de Rickes ; la seconde, caractérisée plus tard par Smith et Cuthberson, très voisine de B-12, a été retrouvée dans le bouillon de culture de Streptomyces Auréofaciens. C'est la B-12 b). Elle semble aussi active en expérimentation et en clinique que la B-12; comme cette dernière, elle est inactive contre l'anémie mégaloblastique de la grossesse (Ginsberg). Brockmann et Coll. Anslow et Coll. pensent que la B-12 *b*), peut être obtenue par hydrogénation de la B-12.

3. — *Vitamine* B-12 *c*) :

Anslow et Coll. cristallisent deux nouvelles substances extraites par Smith du bouillon de culture de Streptomyces Griséus : B-12 c) et d). La première, dont le spectre d'absorption est particulier, peut être séparée des autres fractions par chromatographie. Ungley et Campbell, Marshall-Chalmers établissent la bonne activité de la B-12 *c*) dans l'anémie de Biermer et les syndromes neuro-anémiques.

4. — *Vitamine* B-12 *d*) :

Son spectre d'absorption est identique à celui de la B-12 *b*) elle peut en être séparée par chromatographie.

Son activité thérapeutique dans l'anémie pernicieuse a été vérifiée par Marshall-Chalmers et Reid.

Arrivés au terme de cette longue étude théorique et expérimentale de la vitamine B-12, noussommes mieux armés pour aborder le terrain de la clinique humaine. L'utilisation thérapeutique de la B-12, en particulier, dans les syndromes neuro-anémiques, fera l'objet du prochain et dernier chapitre de notre travail.

Chapitre Troisième

CONSIDERATIONS THERAPEUTIQUES SUR LA B. 12

LE TRAITEMENT DES SYNDROMES NEURO-ANEMIQUES PAR LA VITAMINE B. 12

VITAMINE B. 12 ET MEGALOBLASTOSES NON BIERMERIENNES

Avant d'aborder l'étude du traitement des syndromes neuro-anémiques par la vitamine B-12, nous soulignerons les critères d'action de cette substance sur l'anémie pernicieuse, dont nous rapporterons brièvement quelques-une des observations les plus démonstratives. Dans une troisième partie, enfin, nous rendrons compte de l'efficacité très relative, parfois nulle, de la vitamine B-12 dans les anémies magaloblastiques non Biermérienne, plus particulièrement dans la sprue et au cours de la grossesse ; nous verrons l'intérêt pathogénique et diagnostique de pareils faits.

A. — LA VITAMINE B-12 DANS L'ANEMIE PERNICIEUSE

Nombreuses sont les observations tant américaines que françaises qui signalent les effets spectaculaires de la B-12, sur la maladie de Biermer.

Voici un rappel des principales observations.

Parmi les nombreuses observations américaines nous ferons état des plus caractéristiques.

West traite trois sujets atteints d'anémie pernicieuse : chez l'un d'eux, il obtient une crise réticulocytaire et une augmentation du nombre des globules rouges et du taux de l'hémoglobine, avec une dose unique de 3 gammas de B-12, chez les deux autres, il aboutit à ces résultats avec une dose unique respective de 6 et 150 gammas.

Smith note l'effet thérapeutique, non seulement sur l'anémie, mais aussi sur l'atteinte nerveuse et, notamment, la myélose funiculaire.

Spies, Stone et Aramburu traitent deux anémies macrocytaires, d'origine alimentaire, deux anémies pernicieuses typiques, une sprue non tropicale, chez des malades dont le régime ne comportait ni viande, ni poissons, ni volailles. La dose de B-12 est de 6 gammas par jour, sauf dans un cas d'anémie pernicieuse où la dose est portée à 15 gammas intra-musculaire. Au bout de quelques jours, ils constatent une forte amélioration avec disparition de la sensation de sécheresse et de brûlure de la langue, la crise réticulocytaire atteint son acmé entre le 5e et 9e jour. Parallèlement augmente le taux des globules rouges et d'Hb. En outre, les paresthésies et les douleurs des extrêmités disparaissent chez le malade, qui reçoit 15 gammas de B-12.

Ungley note des actions tout aussi favorables.

Hall et Campbell insistent sur la précocité de la réparation médullaire qui se fait en 48 à 72 heures.

Voici des observations de langue française.

G. Bickel, R. Della Santa et J. Odier (Soc. Méd. Hôp. Paris, 11-12-1949), rapportent le 1er cas d'anémie pernicieuse progressive avec abolition des réflexes achiléens et diminution de la sensibilité au diapason,au niveau des membres inférieurs et du bassin, traité par la B-12, à raison de 12 gammas à 12 jours d'intervalle. Il soulignent la précocité des modifications de la moelle osseuse, l'amélioration du taux du fer sérique, la précession des transformations de l'état général, et constatent que la crise réticulocytaire réalise le meilleur test d'efficacité du traitement.

A. Camelin, A. Darbon, H. Garnung, J. Lafuma et R. Coirault publient dans la Soté Méd. des Hôp. de Paris (n° 25 1949), un cas d'anémie de Biermer, sans aucun signe neurologique, apparu chez un sujet jeune et traité par la B-12 après échec des transfusions, du Campolon et de l'acide folique. La vitamino thérapie B-12, à raison de 3 injections de 15 gammas chacune, provoque les mêmes effets spectaculaires qui persistent 5 mois après le début de son institution. La crise réticulocytaire, dont le taux diminue avec la répétition des injections de B-12, semble inversement proportionnelle au chiffre de la numération rouge au moment de l'injection. Par ailleurs, la réponse à la B-12, paraît d'autant plus intense et plus rapide que le chiffre mégloblastique est élevé. Enfin, l'adjonction de CLH officinal à la dose de VI gouttes par jour, plaide en faveur de la nécessité d'un suc gastrique satisfaisant pour permettre l'action de la B-12.

Lambling, Conte, Debray et Pequignot (Soc. Méd. Hôp. de Paris, nos 15-16, 5 mai 1950), rapportent les résultats favorables de la vitaminothérapie B-12, dans deux cas de Biermer et signalent l'inefficacité sur l'insuffisance de la sécrétion gastrique.

Mad. Bertrand-Fontaine, J. Mallarmé, J. Schneider et Mme Nicollo (Soct. Méd. des Hôp. de Paris, nos 15-16, 1950) publient six cas de Biermer sans trouble neurologique, traités par la B-12 en injection i/m : l'amélioration des signes cliniques est très rapide, précédant ou accompagnant la réparation des symptômes hématologiques. Le seul trouble non influencé est celui de la sécrétion gastrique qui persiste inchangé durant le traitement des six cas. Les résultats, très favorables, obtenus en 3 à 4 semaines, ont succédé à des doses ne dépassant pas 10 à 15 gam-

mas chacune. La répétition des injections se juge uniquement sur le taux de la numération globulaires, car la crise réticulocytaire et la disparition des mégaloblastes se font dès après la première injection. Selon mad. Bertrand-Fontaine et ses collaborateurs, la rapidité de la réparation globulaire n'est nullement proportionnelle à la dose injectée.

A partir du taux de 4 millions d'hématies, commence le traitement d'entretien à la dose de 50 gammas tous les 15 jours, puis toutes les 3, 4, et 5 semaines, ce qui impose une surveillance hématologique hebdomadaire. D'ores et déjà transparaît le caractère substitutif de la vitaminothérapie B-12 ; nous aurons l'occasion d'y revenir.

J. Mallarmé, J. Schneider et M^me^ Nicollo (« Le Sang », n° 1, 1951), décrivent 7 cas d'anémie de Biermer, dont un avec syndrome neurologique. En dehors des modifications précédemment décrites, la thérapeutique par la B-12 exerce une nette action sur la courbe granulocytaire. Des diverses constatations, il résulte que la B-12 agit à la manière de l'hépathothérapie, mais son activité est plus grande, car la crise réticulocytaire est plus précoce, la courbe érythrocytaire plus rapidement ascendante et le plafond érythrocytaire plus élevé.

Quels sont les critères d'action de la vitamine B-12 *?*

Ils se déduisent de l'étude analytique précédente :

a) Action de la B-12 *sur l'état général.*

Parallèlement aux modifications sanguines, parfois même les précédant, l'amélioration de l'état général se traduit par une reprise de l'appétit, une augmentation de poids, une disparition de l'asthénie et un retour de la force musculaire ; la pâleur, la dyspnée et les palpitations cessent, les œdèmes se résorbent. La récupération du sommeil et la disparition de l'état fébrile, sont responsables d'un véritable état d'euphorie ; toutes ces modifications clinique sont « la preuve de l'action qu'exerce le médicament sur la nutrition générale de l'organisme » (Lereboullet et Christol).

b) Modification hématologiques :

Chronologiquement on note les transformations suivantes :

Après une première injection de vitamine B-12, la mégaloblastose médullaire cède très rapidement. En moins de 48 heures semble-t-il, on assiste à la disparition des mégaloblastes, en même temps qu'apparaît une réaction érythroblastique importante :

celle-ci se constitue-t-elle d'emblée aux dépens de la lyse mégaloblastique, ou dérive-t-elle des mégaloblastes par différents stades intermédiaires ? La question demeure en suspens.

Dans le sang, la crise réticulocytaire se manifeste, en général, à partir du 2e jour, son acmé au 4e jour. Elle peut atteindre et dépasser 30 %, après la 1re injection. Sa durée est brève (3 à 8 jours). Son intensité serait proportionnelle au degré de l'anémie. Quand après fléchissement globulaire on réinjecte de la B-12, la crise réticulocytaire ne se reproduit plus, et la proportion des réticulocytes tombe au-dessous de 2 %.

La réapparition érythrocytaire suit de près le début de la crise réticulocytaire, elle se fait progressivement par paliers à la suite d'injections successives, en même temps que disparaissent la mégaloblastose, l'anisocytose et la poikilocytose. Le chiffre des globules rouges atteint le plafond de 4 millions ou 4 millions et demi au bout d'un mois environ, c'est-à-dire après une dose totale moyenne de B-12 de 85 à 100 gammas. Après cette dose d'attaque, un traitement d'entretien confère à la vitaminothérapie B-12 un caractère substitutif.

Le taux d'hémoglobine augmente, d'ou normalisation de la valeur globulaire qui tend vers l'unité.

Ainsi que l'ont fait observer divers auteurs, les réactions globulaires sont d'autant plus nettes et plus rapides que le malade est plus jeune. Plus les chifres mégaloblastiques sont élevés, plus les réponses à la vitamine B-12 sont spectaculaires.

La courbe leucocytaire subit aussi l'action de la B-12. L'on constate une augmentation lente des leucocytes et des neutrophiles et des modifications de la dystrophie granulocytaire. La seule différence avec l'hépatothérapie, c'est que sous l'influence de la B-12, la poussée éosinophilique est faible ou nulle. « La poussée éosinophilique du foie serait due à un facteur protéinique propre à cette substance en dehors de sa fonction antipernicieuse ». (Mallarmé et Coll.)

Le taux du fer sérique enfin se normalise.

c) *Action de la* B-12 *sur les troubles digestifs.*

Les nausées, les vomissements, les diarrhées cèdent en quelques jours. La glossite de Hunter régresse le plus souvent dès la première injection de vitamine B-12 et disparaît en quelques jours, la langue se repapille. Seule l'anachlorydrie persiste, ce qui vient confirmer les constatations de West, Spies et Stone, Ungley, Castle, Bickel. D'où l'utilité d'associer à la vitamine B-12, un traitement acidifiant (CLH ou suc gastrique) ou de la poudre d'estomac de porc.

d) Action de la B-12 *sur les signes neurologiques :*

L'efficacité de la B-12 dans la réparation des troubles neurologiques est formelle. Nous possédons en cette substance le premier médicament agissant de façon certaine dans le syndrome neuro-anémique qui est l'aboutissant des petits signes nerveux du Biermer. Ce côté thérapeutique de la B-12 mérite d'amples développements qui prendront place dans la seconde partie de ce chapitre.

B. — ACTION DE LA VITAMINE B-12 SUR LES SYNDROMES NEURO-ANEMIQUES

Jusqu'à ces dernières années, l'hépatothérapie, selon la méthode de Whipple était la base du traitement des syndromes neuro-anémiques : foie de veau cru per os, ou extraits hépatiques en ingestion ou par voie musculaire. On y associait l'ingestion de poudre d'estomac de porc (Castle) avec l'administration d'acide chlorhydrique per os ; l'oxalate de fer, des petites transfusions sanguines constituaient parfois d'utiles adjuvants. Faites précocement à doses suffisantes et prolongée longtemps sinon indéfiniment, cette thérapeutique a provoqué dans quelques rares cas des améliorations notables, à défaut de régression totale. Mais dans l'immense majorité des cas, si les signes hématologique sont faciles à réduire, les troubles neurologiques, en particulier les troubles sensitifs, le sont beaucoup moins. Les formes spastiques sont particulièrement rebelles à ce traitement. On peut donc conclure à l'échec de l'hépatothérapie vu ses résultats inconstants et trop souvent transitoires.

L'hépatothérapie possédait malgré tout une nette supériorité sur l'acide folique dont les Américains, après l'enthousiasme suscité par son utilisation dans l'anémie de Bierner, ont signalé les fâcheux effets sur le syndrome neuro-anémique. Non seulement l'acide ptéroylglutamique n'empêchait pas l'apparition des complications nerveuses, mais il pouvait même en favoriser le développement. En France, Drouet et ses Coll. (Soct. Méd. Hôp. de Paris, février 1948) rapportent la première observation de ce genre.

Messerschmidt (Soc. Hématologie, avril 1948) a aussi souligné les dangers de l'acide folique dans l'anémie pernicieuse : non seulement il est inefficace dans la prévention et le traitement des troubles nerveux de l'anémie de Bierner, mais semble même avoir une action nocive sur le système nerveux central.

Depuis 1948, nous possédons en la vitamine B-12, « la seule substance chimique pure connue, à action dans les syndromes neurologiques de dégénérescence médullaire des anémies pernicieuses ». (Spies et Coll. J.A.M.A., 18 février 1949). Son action spectaculaire lui confère un véritable caractère de spécificité dans le traitement des syndromes neuro-anémiques bierméniens.

Après avoir passé en revue les publications anglo-saxonnes et françaises qui soulignent cette action remarquable de la B-12, nous exposerons les deux observations qui ont fait suggérer notre thèse et discuterons la conduite et les règles du traitement.

I. — Rappel des principales observations

Voici les observations anglo-saxonnes :

Les auteurs sont nombreux qui ont signalé sous l'influence de la B-12, la réparation des signes neurologiques dues à la sclérose combinée subaiguë de la moelle, au cours de l'anémie pernicieuse.

Smith, Ungley constatent les heureux effets de la B-12, chacun dans trois cas de syndromes neuro-anémique.

Berck, Denny Brown, Finland et Castle administrent 5 gammas de B-12 i/m par jour chez un malade, dont les fortes réactions allergiques avaient fait abandonner l'hépatothérapie. L'ataxie, les sensations de pression à l'abdomen, les troubles de la sensibilité profonde subissent alors une réparation presque complète.

Spies et Coll. dans trois cas d'anémie pernicieuse compliquée de myélose funiculaire, injectent 2 gammas de B-12, toutes les 48 heures et obtiennent une amélioration spectaculaire des signes neurologiques.

Campbell, Hall et Morgan traitent 27 cas de syndrome neuro-anémique : dans 26, le succès est éclatant. L'échec dans le dernier cas est dû à l'ancienneté des lésions chez un malade qui n'avait reçu aucun traitement.

L'activité extraordinaire de la B-12 a encore été confirmée par Jones, Dorby et Trotter ; West et Reisner ; Mollin ; Ungley ; Erf et Wimer ; Kinnear ; Hall et Coll., etc...

Dans la plupart des cas, les auteurs signalent une nette régression des signes neurologiques.

Il semble que les paresthésies, l'ataxie et le vertige disparaissent le plus facilement, tandis que la perte de la sensibilité profonde est plus résistante au traitement. De même le signe de Babinski est parfois difficile à rétrocéder.

Parmi les observations de langue française, nous notons :

G. Bickel, R. Della Santa et J. Odier (Soc. Méd. Hôp. Paris, nos 11-12 1949) rapportent un cas de syndrome neuro-anémique chez un homme de 68 ans, avec abolition des réflexes achiléens et altération des sensibilités profondes au niveau des membres inférieurs et du bassin. La guérison survient après 2 injections de 12 gammas de vitamine B-12, à 12 jours d'intervalle.

J. Lederer, de Louvain (Commun. à la Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 27 janvier 1950) rapporte deux observations de troubles neurologiques d'origine anémique.

Le premier cas concerne une femme âgée de 69 ans, chez qui la dégénérescence combinée des cordons médullaires se traduit par une abolition de la sensibilité profonde, des troubles de la réflectivité tendineuse, une ébauche de Babinski bilatéral et de la dysurie. Le début de ces troubles remonte à trois ans. La vitaminothérapie B-12, à raison de 15 gammas par injection, et par semaine, amène la guérison de l'anémie et une amélioration remarquable mais partielle des troubles nerveux, en raison de leur ancienneté. C'est ainsi qu'au bout d'un mois de traitement la malade peut déplacer ses jambes dans le lit, est capable de se tenir debout, mais la marche est encore impossible. D'autre part, ni l'adjonction d'acide folique, ni le remplacement des injections de B-12 par les extraits hépatiques ne peuvent déterminer de crise réticulocytaire.

La deuxième malade, âgée de 61 ans, dont l'anémie pernicieuse a été maintenue pendant 7 ans par un traitement continu aux extraits de foie, présente subitement un syndrome neurologique après 18 mois de traitement par l'acide folique (paresthésies, faiblesse des jambes, hypoesthésie des pieds et des mains, troubles de la réflectivité tendineuse, ébauche de Babinski bilatéral). Elle reçoit alors 15 gammas de B-12 tous les 3 jours. Les signes nerveux régressent après la 3e injection, la sensibilité cutanée redevient normale, les réflexes tendineux reprennent leur vivacité habituelle et le Babinski disparaît. Ainsi cette malade, traitée précocement, puisque le syndrome neurologique est d'installation récente, guérit entièrement et avec rapidité. Les extraits hépatiques à raison d'une unité USP pour un gamma de B-12, ne provoquent pas de crise réticulocytaire supplémentaire. En outre, cette observation illustre l'absence de synergie entre acide folique et vitamine B-12.

Tapie, Pinel, Mlle Gontier et Rouleau (Soc. Méd. Hôp. de

Paris, 19 janvier 1951) rapportent un cas de syndrome neuro-anémique datant de deux ans, de type paraplegie ataxo-spasmodique, faisant de la malade un grabataire. De très faibles doses de vitamine B-12 amènent, en même temps que la correction du trouble profond de l'hématopoïèse, une régression à peu près complète des troubles nerveux. La seule médication associée est une préparation chlorhydro-peptique.

II. — Exposé de nos deux observations

OBSERVATION 1

Mad. Rou... Emilienne, âgée de 35 ans, entre, le 8-1-1951, dans le service pour une paraplégie spasmodique d'installation rapide. Elle ne signale aucun antécédent héréditaire, ni collatéral. En 1949, elle est très affectée par des désaccords sentimentaux qui entraînent une procédure de divorce. Le choc émotionnel qui semble avoir été très important est suivi d'une aménorrhée qui persiste depuis, malgré des thérapeutiques diverses à base de folliculine, lutéine.

Depuis 3 mois environ, elle ressent une impression de lourdeur des jambes, une fatigabilité excessive rendant la marche de plus en plus pénible. Elle voit plusieurs médecins qui ne décèlent aucun signe pathologique.

Depuis un mois apparaissent des paresthésies et des dysesthésies des membres inférieurs, impression de courants chauds et froids descendant le long des jambes, pieds cotonneux, etc...

Depuis 15 jours, les troubles parétiques des membres inférieurs se sont considérablement accentués à tel point qu'actuellement c'est une femme impotente, clouée au lit par une paraplégie, spasmodique totale, avec troubles sphinctériens dont l'apparition ne remonte qu'à 3 ou 4 jours.

A l'entrée : femme pâle, présentant dit-elle depuis 15 jours, une anorexie presque totale contrastant avec un appétit habituellement excellent, sans amaigrissement notable, apyréxie.

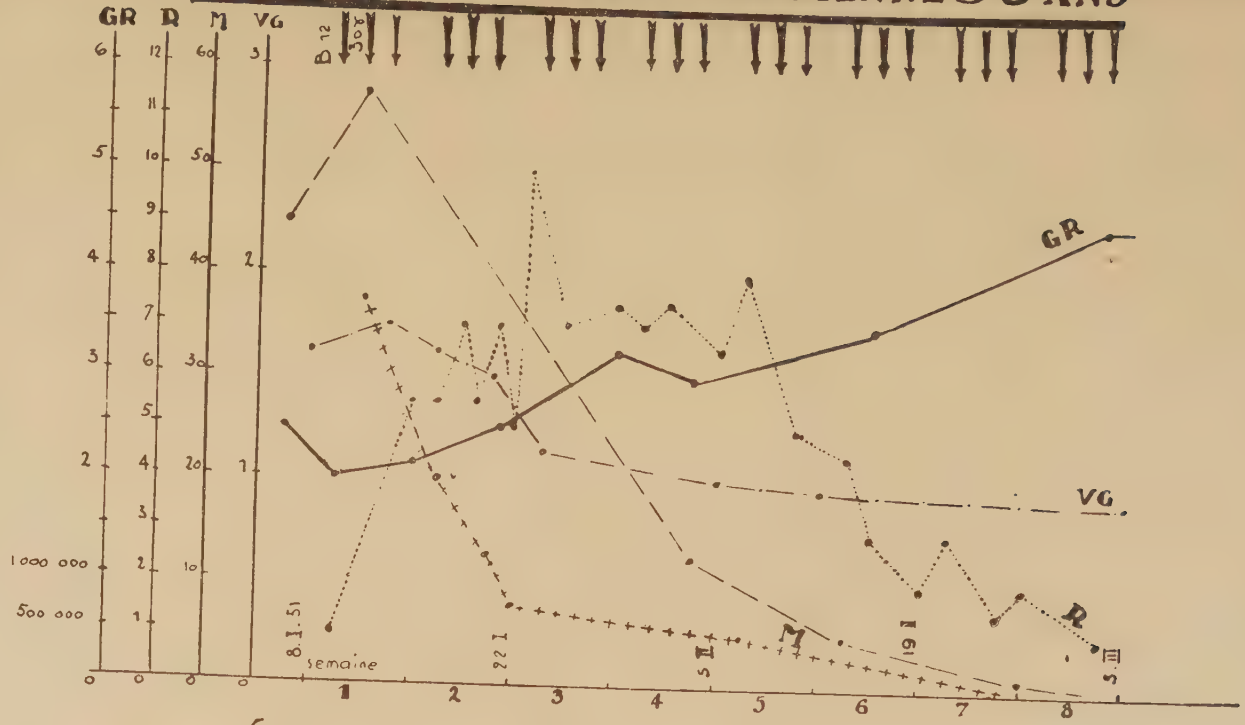
L'examen clinique montre l'association d'un double syndrome :

1° *Un syndrome neurologique évident :*

La malade s'effondre dès que l'on tente la station debout. *Troubles sensitifs,* à type de dysesthésie au niveau des membres inférieurs.

Objectivement : paraplégie spasmodique caractérisée par l'exagération des réflexes tendineux, plus importante à droite qu'à gauche, trépidation épileptoïde des pieds — clonus des rotules, Babinski bilatéral retrouvé par les manœuvres de Oppenheim, Gordon, Schäffer. — Pas d'anomalie du réflexe cuboïdien de Mendel-Bechterew. — Pas de réflexes de défense. — Diminution considérable de la force segmentaire. — Hypoesthésie superficielle au tact, à la chaleur, à la douleur, localisée au niveau de la face antéro externe de la jambe droite.

OBS-I. Mlle ROU. EMILIENNE 35 ANS



LÉGENDE

— GLOBULES ROUGES

..... RÉTICULOCYTES

+++ MÉGALOBLASTES

—·— VALEUR GLOBULAIRE

— — — aspect de l'évolution du syndrome neurologique

Troubles des sensibilités profondes, vibrations osseuses non perçues, perte du sens stéréognosique.

Au niveau des membres supérieurs :

Il n'existe aucun trouble moteur apparent, aucun trouble sensitif, mais les réflexes ostéotendineux sont très vifs et le signe d'*Hoffman est caractéristique à droite comme à gauche ;* les paires crâniennes sont intactes.

Il n'existe aucun signe cérébelleux.

Enfin, les troubles sphinctériens sont très importantes, constipation importante, rétention urinaire nécessitant le sondage quotidien.

En somme, c'est une quadriparésie spasmodique à majoration paraplégique, avec troubles sensitifs et troubles sphinctériens. Elle s'associe à une atteinte mentale légère caractérisée par une certaine euphorie, la malade ne réalisant nullement la gravité de son état.

2° *Un syndrome anémique,* nullement évident, de prime abord, qui ne frappe aucun membre de son entourage, aucun médecin. Cependant, le faciés de la malade est pâle, légèrement bouffi, les conjonctives et les muqueuses labiales et buccales sont décolorées.

L'examen révèle :

Une langue dépapillée, réalisant la glossite de Hunter typique, une rate palpable sous les fausses côtes, le foie est normal. Il n'existe pas d'adénopathies. Il n'existe pas de douleurs osseuses. On ne note pas de goître, un examen gynécologique est négatif. Il n'y a ni sucre, ni albumine dans les urines.

L'hémogramme donne : 2.100.000 G.R. — Hémoglobine, 70 %.

Valeur globulaire, 1,6.

Anisocytose, poïkilocytose, polychromatophilie ; le médullogramme pratiqué à l'entrée donne 30 % de *mégaloblastes typiques,* les éléments de la ligne blanche étant normaux.

Le fond d'œil est normal.

Il s'agit donc bien d'un syndrome neuro-anémique, au cours d'une maladie de Biermer typique.

Nous avons précisé ce tableau clinique par d'autres examens de laboratoire;

— la bilirubine directe est restée inchangée entre 4 mmg 5 et 5 mmg, les protéines ont varié suivant l'évolution sans que l'on puisse tirer un argument intéressant.

Le traitement est institué à raison de 30 gammas de vitamine B-12, trois fois par semaine.

Le 6-2-1951. — La malade marche seule et arrive à faire 20 mètres. Cependant, l'examen neurologique révèle encore un Rossolimo bilatéral, tandis que le signe d'Hoffmann est retrouvé au membre supérieur à droite comme à gauche.

Le 13-2-51. — La malade peut faire des promenades (50 à 80 m.) sans aucune aide. Le signe de Babinski disparaît, il existe encore un signe d'Hoffmann aux membres supérieurs.

Le 22-2-51. — On peut considérer la guérison totale du syndrome neuro-anémique. L'examen neurologique ne révèle aucun signe particulier. Lamalade se promène toute la journée et réclame sa sortie de l'hôpital. Elle reconnaît qu'elle a eu une maladie grave et avoue qu'elle n'en a pas réalisé le danger.

Le syndrome psychique a disparu. Ce résultat est obtenu après 6 semaines de traitement et 540 γ de vitamines B-12.

Revue le 15 mai 1951, elle ne présente aucun trouble sensitivomoteur.

3° *L'anémie hyperchrome mégaloblastique*, a eu une évolution tout aussi favorable, mais avec un temps de latence nettement plus long, surveillée par des hémogrammes tous les deux jours et des médullogrammes trois fois par semaine. On peut constater sur le graphique cijointqu'il a fallu 2 mois pour atteindre 4.500.000 G.R. (8-3-51), alors que la mégaloblastose ne disparaissait définitivement que le 5-3-1951.

Nous avons étudié l'évolution concomittante de la protéinémie totale, des globulines et de la sérine. Nous n'avons retenu qu'un fait particulier. La courbe de la globuline semble épouser celle de la réticulocytose, tandis que le taux de la sérine évolue en sens inverse, mais nous ne pouvons tirer aucun fait intéressant.

Nous avons eu des nouvelles de cette malade, 2 mois après sa sortie de l'hôpital (25-5-51). Elle se portait parfaitement. Cependant, elle avait essayé au début du mois de mai, sans aucun avis, un traitement par la vitamine B-12 per os et en huit jours apparaissait des dysesthésies qui lui firent comprendre la nécessité des injections actuellement fixées à 2 fois par semaine. (Service de Médecine de l'Hôpital Baudens à Oran).

Nous avons déjà souligné, a propos de la pathogénie des syndromes neuro-anémiques, l'intervention probable du diencéphale que nous a suggérée cette observation, et qui illustre l'hypothèse psychosomatique des affections organiques. Par ailleurs, la vitamine B-12, en réparant le syndrome neurologique, provoque le retour du cycle menstruel normal, et corrobore par là-même le rôle dévolu aux glandes génitales dans le conditionnement de l'érythropoïèse.

OBSERVATION 2 (1 *bis* sur le graphique)

Elle a été rapportée par MM. Gelin et Cantegrit devant la société médicale des hôpitaux de Paris (n°s 17-18, 1950), à la suite des deux cas présentés à la même société savante par Lederer, sous le titre :
« Syndrome neuro-anémique biermérien datant de six ans, traité par la vitamine B-12 et la mécanothérapie ».

Mad. Ga... Isabelle, âgée de quarante-quatre ans, entre le 22 décembre 1949, dans le service de l'un de nous, avec le diagnostic de sclérose en plaques. Aucun antécédent morbide notable. L'histoire de la maladie semble remonter à 1943, époque à laquelle elle présente pendant plus de deux mois des vomissements alimentaires survenant presque aussitôt après les repas. Les vomissements ne s'accompagnent pas de phénomènes proprement douloureux au niveau de l'épigastre : cependant la malade

accuse alors des douleurs qu'elle localise « dans la colonne vertébrale ». Elle est alors traitée par des injections intraveineuses de calcium et son état s'améliore.

L'année suivante, cette femme consulte à nouveau pour une fatigabilité anormale, apparaissant au moindre effort et s'accompagnant d'essoufflement. L'examen met alors en évidence une coloration jaunâtre des téguments. A l'écran : silhouette cardio-pulmonaire normale. Un hémogramme révèle une diminution notable des hématies. La malade est alors traitée par des injections de calcium associées à la vitamine D-2 et s'en déclara améliorée. Cette amélioration persiste pendant deux ans.

En 1947-1948, apparaît un léger oedèmes des membres inférieurs. Mais surtout la malade accuse des paresthésies indiscutables : fourmillements dans les pieds, gêne à la marche et, en particulier, à la flexion du pied : la malade a l'impression que son tendon d'Achille est trop court. Elle a aussi la sensation de « marcher mou », et sur un terrain sans cesse accidenté ; objectivement les pieds sont glacés. Le médecin qu'elle consulte alors, pense à des troubles circulatoires et prescrit un traitement approprié. En l'absence de toute amélioration, elle consulte un autre médecin qui prescrit de l'extrait de foie : 10 ampoules injectables (une par jour). Le traitement entraîne une amélioration qui se maintient pendans un an.

Les mêmes troubles réapparaissent en mai 1949, teint jaunâtre, essoufflement et gêne locale à la marche, douleurs des genoux et des pieds, oedème des membres inférieurs. La malade est obligée de s'aliter pendant un mois. Elle est alors traitée par de l'extrait hépatique injectable et des comprimés d'acide folique (8 tubes).

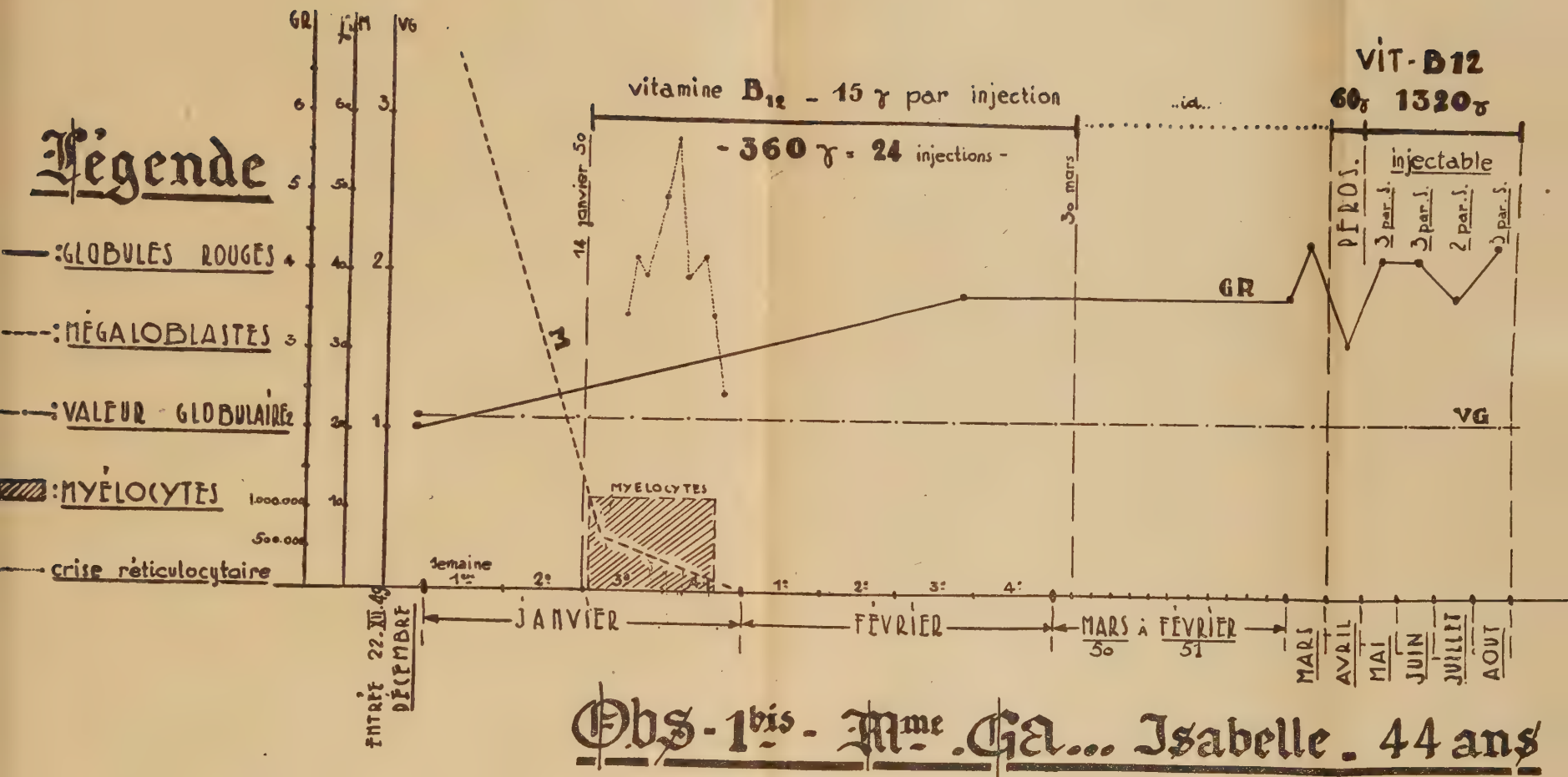
En septembre 1949, cette femme, légèrement améliorée, retourne chez elle et peut reprendre, tant bien que mal, son travail de ménagère ; cependant la marche soutenue, la montée d'escaliers sont presque impossibles. Dès les premiers jours du mois de décembre, la situation s'aggrave considérablement et la malade est obligée de s'aliter, car tout mouvement des membres inférieurs est désormais impossible. C'est alors qu'un confrère prescrit l'hospitalisation.

A l'entrée : malade de teint jaune paille, présentant une décoloration marquée des téguments et des muqueuses. La langue est lisse et dépapillée, sans glossite de Hunter vraie.

L'examen de la motilité révèle essentiellement une impotence des membres inférieurs, les membres supérieurs restant normaux. Les jambes se déplacent suivant les commandement de la volonté, mais sont lourdes. La force segmentaire est considérablement diminuée. Chaque mouvement s'accompagne de douleurs à type de secousse électrique.

Les réflexes apparaissent comme profondément altérés. Les réflexes rotuliens sont polycinétiques et diffusés et il existe une ébauche de trépidation épileptoïde des deux pieds, Babinski bilatéral. Les réflexes cutanés abdominaux sont abolis, le médiopubien conservé. Les réflexes ostéotendineux sont normaux au niveau des membres supérieurs.

La sensibilité est, elle aussi, considérablement troublée. La sensibilité



Obs - 1bis - Mme Ga... Isabelle - 44 ans

au tact et à la piqûre est abolie jusqu'au niveau de DIO. La sensibilité thermique ne réapparaît qu'au dessus de L-2.

La sensibilité profonde montre les altérations suivantes : la malade ne peult apprécier la position des orteils, mais en reconnaît le déplacement, d'autre part, la sensibilité vibratoire au diapason est abolie jusqu'au niveau des crêtes iliaques.

L'examen de la coordination met en évidence l'impossibilité de réaliser l'épreuve du talon sur le genou, avec ou sans occlusion des yeux. Aux membres supérieurs, on ne note aucun trouble de la coordination.

Les troubles sphinctériens sont peu marqués : il existe une légère pollakiurie (sans incontinence d'urine) et un certain degré de constipation.

Les mouvements extrinsèques de l'œil, les réflexes pupillaires sont normaux. Il n'existe aucun trouble de la phonation, ni de l'élocution. Le psychisme et la mémoire sont intacts.

L'examen des autres appareils demeure négatif. Tension artérielle basse, à 10-6.

En somme, syndrome d'atteinte combinée de la moelle progressivement constitué chez une malade manifestement anémiqu.

La ponction lombaire ramène un liquide céphalo-rachidien rigoureusement normal. L'examen labyrinthique ne révèle rien de pathologique. L'examen du fond d'œil (Dr Gouré) montre à droite, hémorragie le long de la branche supérieure de la nasale inférieure près de la papille. Résorption récente d'une hémorragie le long de la branche supérieure de la temporale supérieure : vaisseaux sinueux. L'examen du suc gastrique montre une acidité totale très diminuée : 0 gr. 30 p. 100.

L'hémogramme du 30 décembre 1949 montre :

Globules rouges : 2.040.000, avec anisocytose, macrocytose et présence de nombreux mégalocytes.

Globules blancs : 5.000 avec formule normale.

Hémoglobine, 45 p. cent ; Valeur globulaire, 1,10.

Le myélogramme du 3 janvier 1950 s'établit ainsi :

Promégaloblastes	1 %
Mégaloblastes	6
Erythroblastes	3
Polynucléaires neutrophiles	6
Polynucléaires éosinophiles	1
Métamyélocytes neutrophiles	3
Métamyélocytes éosinophiles	1
Myélocytes neutrophiles	7
Myélocytes éosinophiles	2
Promyélocytes	5
Lymphocytes	4

Le diagnostic de syndrome neuro-anémique d'origine biermérienne étant ainsi établi, on décide de soumettre la malade au traitement par la vitamine B-12 et, en attendant l'arrivée du produit, on refuse toute

médication : la seule thérapeutique instituée est le repos. La nourriture absorbée est la nourriture normale de l'hôpital. Le 14 janvier 1950 est administrée la première injection de 15 γ de vitamine B-12 française (Labaz) ; les injections sont poursuivies au rythme de deux par semaine. La seule thérapeutique adjuvante est représentée par la mobilisation active et passive des membres inférieurs : des hémogrammes sont pratiqués chaque jour, des myélogrammes chaque semaine. Les améliorations clinique et hématologique sont manifestes dès les premiers jours du traitement et, par la suite, sensiblement parallèles.

Cliniquement on constate, dès le 20 janvier (c'est-à-dire après deux injections de vitamine B-12), la réapparition de la sensibilité superficielle au tact de la région abdominale et des cuisses. Le sens de position est également légèrement amélioré.

Le 1er février (après six injections) réaparaissent de façon absolument normale, les réflexes cutanés abdominaux. La sensibilité superficielle aux 3 modes est entièrement recouvrée. La sensibilité profonde vibratoire reparaît aux hanches et aux cuisses, toujours abolie au-dessous des genoux. L'épreuve du talon au genou s'opère de façon plus correcte. La malade peut faire quelques pas à l'aide de béquilles.

Le 22 février (après douze injections), le sens vibratoire est rétabli : à gauche jusqu'à la hauteur du cou de pied, à droite jusqu'à mi-jambe. La marche est possible sans béquilles, mais avec l'aide d'une infirmière, la démarche est talonnante.

Le 10 mars (après dix-huit injections), pas d'amélioration de la topographie du sens vibratoire, mais la marche est maintenant possible dans la chambre. Le 30 mars (après vingt-quatre injections), pas d'amélioration de la topographie du sens vibratoire, le signe de Babinski est toujours bilatéral. Mais la malade peut aisément se promener à petits pas dans l'enceinte de l'hôpital et même monter des escaliers. L'état général est excellent.

Les examens hématologiques illustrent de façon saisissante l'action de la vitamine B-12. Les hémogrammes révèlent, à partir de la deuxième injection de vitamine B-12, une crise réticulocytaire, puis une montée érythrocytaire progressive : après douze injections, le taux des hématies atteint 3.800.000, mais depuis semble « plafonner », malgré la continuation du traitement.

En ce qui concerne la formule blanche, deux faits ont retenu notre attention : d'une part, l'absence de poussée éosinophilique, d'autre part, l'apparition de myélocytes à un taux notable (10,20 p. cent) dans le sang périphérique dès le lendemain de la première injection de vitamine B-12, cette poussée myélocytaire dure dix jours environ.

Les ponctions sternales permettent de suivre la normalisation rapide de la moelle osseuse. Quatre jours après la première injection de vitamine B-12, le myélogramme montre une chute brutale de 68 p. cent à 7. cent du taux de mégaloblastes, cependant que les érythroblastes passent de 3 p. cent à 50 p. cent. Huit jours plus tard, les mégaloblastes ne totalisent plus que 3 p. cent des éléments, tandis que la poussée éry-

thoblastique s'atténue : 48 p. cent. Enfin, quinze jours après le début du traitement, soit après cinq injections de vitamine B-12, les mégaloblastes ont totalement disparu du myélogramme, qui s'avère pratiquement normal et le demeure jusqu'à présent.

Nous reproduisons les réflexions que cette observation a inspirées à MM. Gelin et Cantegrit, dans leur rapport devant la Soc. Méd. des Hôp. de Paris.

« 1° Nous ne saurions parler à coup sûr de syndrome neuro-anémique, hépato-résistant, puisque, à deux reprises, un traitement par injections d'extraits de foie, prescrit sans examen hématologique coïncida avec une rétrocession momentanée des symptômes. En nous abstenant volontairement de toute autre thérapeutique et, en particulier, d'hépathothérapie, nous avons voulu nous faire une opinion sur l'action de la vitamine B-12 sur les syndromes neuro-anémiques.

« 2° La symptomatologie présentée par notre malade était, — aux troubles sensoriels et cérébelleux près, — bien voisine de celle d'une sclérose en plaques : paresthésies, syndrome pyramidal, troubles sphinctériens discrets, abolition des cutanés abdominaux avec conservation du médiopubien, troubles de la coordination. Nous soulignons que les troubles d'apparition plus anciennes (atteinte de la sensibilité superficielle, en particulier) ont régressé plus rapidement, contrairement à notre attente, que les troubles moteurs plus récents. Peut-être, -- puisqu'en l'absence de tout document anatomique nous sommes contraints à ne formuler que des hypothèses, — faut-il penser que l'atteinte pyramidale était aussi ancienne, mais a mis plus de temps à s'objectiver sur le plan clinique. De toute façon, cette analogie clinique entre notre syndrome neuro-anémique et la sclérose en plaques, mérite d'être soulignée à la lumière des belles et récentes observations relatées à cette tribune par MM. Lereboullet, Pluvinage et Coty (Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 1950, **66.338**).

« 3° En ce qui concerne l'action de la vitamine B-12 sur la moelle osseuse, nous pensons qu'il n'y a pas seulement action « antipernicieuse », pour reprendre les termes de M. Lederer, mais myélostimulation globale, puisque chez notre malade, la crise réticulocytaire et la normalisation de myélogramme se sont accompagnées, pendant plusieurs jours d'une décharge de formes jeunes granulocytaires dans le sang périphérique.

« 4° Peut-on chez notre malade parler de guérison ? Nous ne le pensons pas, car, d'une part, on connaît trop le caractère récidivant de l'anémie de Biermer, surtout à forme neuro-anémique ; et, d'autre part, il est notable, que, malgré la restitution « ad integrum » du myélogramme, le taux des hématies se maintient toujours au-dessous de 4.000.000. Faut-il, avec P. Chevallier, parler d'anémie « désobéissante » ou « semi-obéissante » ? Les doses totales de vitamine B-12 utilisées ne sont-elles pas encore assez fortes ? Ou bien un autre facteur est-il nécessaire pour normaliser le sang périphérique aussi bien que le moelle ? La surveillance ultérieure de notre malade nous éclairera peut-être à ce sujet.

Et de fait, cette malade continue à être suivie à l'hôpital Baudens, à Oran (méd. cap. Coirault R.).

En mars 1951, nous avons essayé un traitement par la vitamine B-12 per os, à raison de 60 gammas par semaine. Le 17 avril 1951, cette malade revient nous voir pour des troubles dysesthésiques importants au niveau des membres inférieurs (impression de marcher sur du coton, courants chauds et froids). L'examen neurologique ne révèle qu'une diminution marquée de la perception osseuse des vibrations au diapason au niveau de la jambe gauche. L'hémogramme donne 3.120.000 contre 4.500.000 un mois auparavant, la valeur globulaire se maintient à 1.

Nous reprenons la vitamine B-12 injectable (3 par semaine) 90 γ. Le 15 avril, un nouvel examen neurologique est négatif, tandis que le syndrome fonctionnel a disparu. L'hémogramme donne 4.300.000 — VG = I.

Le 28 juin nous proposons un traitement par 2 injections de vitamine B-12, par semaine (60 γ). Le 7 juillet, la malade présente à nouveau des troubles dysesthésiques des membres inférieurs, tandis que les vibrations osseuses sont diminuées à gauche. L'hémogramme accuse une légère chute 3.800.000 G.R. — V.G. = I.

La thérapeutique par 90 γ injectables de vitamine B-12, est reprise et maintenue depuis. Il semble bien que cette dose thérapeutique soit le seuil au-dessous duquel les complications neurologiques sont susceptibles d'apparaître. Il est à noter que cette dose a dû être augmentée, puisque au début de l'affection 30 γ par semaine suffisaient, ce qui tendrait à prouver que le seuil thérapeutique varie au cours de l'évolution de la maladie de Biermer.

La conduite du traitement : *peut donc être ainsi envisagée.*

La posologie de la vitamine B-12 dans les syndromes neuro-anémiques n'est pas encore définitivement codifiée. Malgré les divergences, quant à la dose optimale, un fait demeure acquis : c'est la nécessité de quantités de B-12 supérieures à celles utilisées dans l'anémie pernicieuse sans signes nerveux, poursuivies indéfiniment ; la vitaminothérapie B-12 est un traitement substitutif, rappelant l'insulinothérapie chez le diabétique. On doit instituer un traitement d'attaque à doses convenables en prenant pour critères les signes cliniques et hématologiques. Un traitement d'entretien lui succèdera, à doses suffisantes pour maintenir le niveau des hématies à son chiffre normal.

a) Traitement d'attaque ou de réparation première.

Pour les auteurs américains, des quantités très faibles de B-12, de l'ordre de 5 à 10 gammas par jour, entraînent l'amélioration des symptômes nerveux et la stabilisation de la maladie. Après 15 jours à un mois de traitement, la dose peut être diminuée, selon les constatations de Jones, Dorby et Trotter, Bethell, Megers et Neligh, un gamma de B-12, équivalant en activité pernicieuse à environ 1 unité USP d'extrait hépatique.

Le besoin de B-12 serait en moyenne de un gamma par jour. Selon Mallarmé et Coll., dans le syndrome neuro-anémique, il convient d'administrer une dose double de celle préconisée dans l'anémie de Biermer. Dans ce dernier cas, le plafond érythrocytaire serait atteint après un total de 100 à 120 gammas, répartis en 3 à 4 semaines, à raison de 3 à 4 gammas par jour.

Mallarmé a constaté qu'une dose moyenne au départ de 10 à 15 gammas avait à peu de choses près, les mêmes effets qu'une dose de 50 gammas d'emblée, et qu'avec cette forte dose, il faut réinjecter le 10e jour, pour éviter le ralentissement de la réponse érythrocytaire. Aussi conseille-t-il de commencer par une dose de 30 gammas, et d'administrer ensuite 15 gammas, 2 fois par semaine durant un mois. Cette dose cependant est variable selon les individus.

Lederer emploie 15 γ par injection, deux fois par semaine.

Pour Harvier et Coll., il faudrait une dose quotidienne de 25 à 30 gammas dans le syndrome de Lichtheim, tandis que Chevallier préconise 40 gammas par jour, et que Worms, 135 gammas par semaine, réparties en trois injections hebdomadaires.

Cependant, beaucoup d'auteurs anglo-saxons et français remarquent que l'amélioration des symptômes n'est pas supérieure

avec de fortes doses qu'avec des quantités modérées : l'effet thérapeutique semble plus être fonction de l'ancienneté des lésions que de leur gravité ou de la dose employée.

La répétition des injections est aussi diversement appréciée : si la plupart des auteurs administrent le produit 2 ou 3 fois par semaine, il en est d'autres qui ne prescrivent une nouvelle injection que lorsque l'effet de la première a disparu. Pour s'en tenir à une moyenne, on peut conclure qu'une dose de 40 à 80 ou 90 gammas par semaine, répartis en injections tri-hebdomadaires, permet d'atteindre le plafond érythrocytaire après une durée de 30 à 60 jours. Ce n'est là qu'un schéma, qu'on peut modifier au gré des circonstances, mais qui, chez nos malades, nous ont fourni d'excellents résultats.

b) Traitement d'entretien ou de « maintien de la guérison hématologique » :

A partir de quel taux de régénération globulaire, commence le traitement d'entretien ? Pour la plupart des auteurs, ce chiffre des hématies dépasse rarement 4 millions. Or, P. Chevallier et Coll. insistent sur le fait que ce chiffre ne peut être témoin d'un Biermer guéri : pour éviter les rechutes précoces, il faut même dépasser la numération normale de 5 millions. C'est en partant de ces données fondamentales que P. Chevallier préconise des doses fortes de B-12, 300 gammas en moyenne par semaine, répartis de la façon suivante :

> 3 injections par semaine pendant les 2 ou 3 premiers mois, puis 2 injections pendant les 3 mois suivants, enfin, une injection hebdomadaire pendant 3 mois.

Il convient de soumettre le sujet à une surveillance hématologique, dont on ne peut fixer le terme.

Pour Mallarmé et Coll., une dose moyenne de 100 gammas par mois, répartis en 3 ou 4 injections, paraît suffisante.

Il nous a semblé que le « maintien de la guérison hématologique » et que la stabilisation des symptomes neurologiques requièrent, aux variations individuelles près, une dose de 30 gammas, répétée deux ou trois fois par semaine.

Du reste, une étude longue et approfondie sera seule capable de préciser la posologie exacte de la B-12. Par ailleurs, il en est de ce nouveau produit comme pour les antibiotiques, la pénicilline, par exemple, les doses utilisées aujourd'hui sont bien supérieures à celles que préconisaient les promoteurs de la méthode ; avec l'évolution de la maladie d'autre part, le seuil thé-

rapeutique appelle des doses de plus en plus élevées. Or, le test de l'action de la B-12, sur la croissance du Lactobacille, employé pour son dosage, n'est pas absolument infaillible, de sorte que les doses efficientes sont susceptibles de varier selon les différentes marques commerciales, et même parfois selon les différentes séries d'une même marque.

La durée générale du traitement n'obéit pas à des règles fixes.

En principe, la thérapeutique étant substitutive, il est impossible de fixer la date d'interruption. La plupart des auteurs s'accordent cependant pour espacer de plus en plus les injections, car « le chiffre globulaire atteint se maintient » inchangé pendant une période de plus en plus longue, allant de 2 à 3 semaines, àplusieurs mois et même plus d'une année. (Lereboullet et Christol.)

LES EFFETS DU TRAITEMENT SUR LA MYELOSE FUNICULAIRE

Comme l'illustrent nos deux observations :

Les manifestations neurologiques légères (paresthésies, fourmillements, douleurs) tendent à disparaître rapidement, dès les premières semaines du traitement. L'ataxie et les vertiges cèdent plus vite avec la B-12 qu'avec les extraits de foie (Ungley, Lederer, Tapie, Gelin). Quoique la précocité du traitement soit un facteur de succès important, il n'en demeure pas moins que la guérison a été obtenue même dans des cas anciens (cas de Lederer — notre observation 1 bis) la vitamine B-12 a guéri aussi des syndromes neuro-anémiques apparus au cours du traitement par l'acide folique. Le signe de Babinski et la perte de la sensibilité profonde paraissent plus récalcitrants que les autres atteintes du système nerveux. Cependant, la disparition du Babinski, sous l'effet du traitement, a été notée dans notre observation 1.

En résumé, l'action de la B-12 sur les signes neurologiques est particulièrement rapide. La régression des troubles moteurs est parfois spectaculaire ; celle des troubles sensitifs objectifs paraît plus longue.

La vitamine B-12, qui ne donne aucune réaction d'intolérance, doit ses remarquables effets aux conditions suivantes :

« Obtenir très rapidement le taux normal de 5 millions d'hématies ;

« Continuer le traitement avec patience ;

« Ne permettre aucune interruption du traitement et éviter toute rechute, cause révélatrice ou aggravante des troubles nerveux ». P.E. Weil et See.

LA VITAMINE B-12 DANS CERTAINES AFFECTIONS NEUROLOGIQUES

Nous ne voudrions pas clore la question de la vitaminothérapie B-12, dans les syndromes neuro-anémiques biermériens sans signaler ses heureux effets dans des syndromes neurologiques voisins. L'action spectaculaire de la B-12 dans la myélose funiculaire due au Biermer a suggéré l'idée que cette vitamine se comportait comme un « facteur de protection du système nerveux ».

Harvier, Claisse et Caramanian (Soc. Méd. Hôp. de Paris, 30 juin 1950, nos 23-24) décrivent un syndrome neuro-anémique non Biermérien chez un malade atteint de gastrite hémorragique. Le sujet, ataxique, hypotonique, avec d'énormes troubles de la sensibilité profonde, ressemble à un tabétique à la phase ultime. Sous l'influence de la B-12, les troubles nerveux rétrocèdent avec une rapidité surprenante, et la guérison est assurée après huit jours de traitement.

J. Lereboullet, Pluvinage et Coty (Soc. Méd. Hôp. de Paris, nos 7 et 8, 1950), traitent par la B-12 sept malades atteints de sclérose en plaques, chez qui existent de gros troubles de la sensibilité profonde, sans aucune anémie. Ils constatent une amélioration fonctionnelle importante, due en grande partie à l'action manifeste sur les troubles de la sensibilité profonde. Par contre, l'action sur le syndrome pyramidal est moins évidente. Loin de considérer la vitaminothérapie B-12 comme une thérapeutique étiologique qui remettrait en cause la pathogénie de la sclérose en plaques, il convient de lui assigner un effet purement symptomatique.

J.-P. Kircher, de Casablanca, fait une critique serrée de ces observations dont aucune ne comporte mention de lésions vestibulaires ni cérébelleuses, et dont deux seulement sont étayées par des ponctions lombaires montrant la classique dissociation entre réactions sérologiques et benjoin colloïdal.

Pour cet auteur, il serait plus exact de parler de scléroses combinées, sur la prépondérance des atteintes de la sensibilité profonde chez ces malades. Il serait indiqué de prescrire de la B-12

chaque fois que ces troubles s'objectivent dans la sclérose en plaques. Cet argument thérapeutique rapprocherait cette affection de la neuro-anémie.

C. — LA VITAMINE B-12 DANS LES ANEMIES MACROCYTAIRES NON BIERMERIENNES

Tous les auteurs s'accordent pour signaler l'intérêt mineur de la vitamine B-12 dans les anémies mégaloblastiques non Biermériennes, plus spécialement les anémies nutritionnelles, ce qui oriente vers une pathogénie carentielle multiple et complexe de ces syndromes. Il en va ainsi de l'anémie mégaloblastique de la sprue et de celle de la grossesse dont nous croyons utile de faire mention dans le cadre de notre thèse.

La vitamine B-12 dans la sprue.

Son action est moins spectaculaire que dans l'anémie pernicieuse. La B-12 influencerait les troubles digestifs quoique à un degré bien moindre que l'acide folique, dans le cas rapporté par Dubarry, Castets et Dussert (Soc. Méd. des Hôp. de Paris, juin 1950), la glossite même semble rétrocéder. Par contre, toujours dans la même observation, malgré une crise réticulocytaire précoce et nette, évaluée à 30 %, la régénération globulaire ne se produit pas et n'apparaît qu'au prix de transfusions sanguines. Les auteurs anglo-saxons, Spies et Coll., Jones, Darby et Trotter, avaient abouti aux mêmes conclusions.

En définitive, la sprue demeure l'indication majeure de l'acide folique, dont les heureux effets ont encore été récemment confirmés par Cazal et Loubatières (« Le Sang », n° 7, 1949) ; Bousser et Robineaux (« Le Sang », n° 7, 1949).

Pour preuve nous rapportons deux observations de syndromes colitiques avec anémie mégaloblastique, qui sont l'illustration de l'inefficacité de la vitamine B-12.

La première concerne une anémie mégaloblastique d'étiologie particulièrement complexe, puisque l'on n'a pu prouver ni l'origine amibienne d'un syndrome dysentériforme, ni la participation palustre ,malgré des clochers fébriles évocateurs. La vitamine B-12 a eu une action médiocre pour ne pas dire nulle, l'acide folique a apporté une guérison spectaculaire contrôlée encore récemment (4 octobre 1951).

La deuxième concerne une sprue typique chez un rapatrié

d'Indochine porteur d'une amibiase intestinale. Il ne nous a pas paru utile d'utiliser la vitamine B-12. C'est l'association acide folique-plasma qui a rétabli une situation très grave.

OBSERVATION 3

M. Des... Raymond, sergent SDA 3/903, âgé de 26 ans, entré à l'hôpital Baudens, pour un syndrome anémique d'apparition récente.

Depuis 3 mois, il présente une asthénie croissante, tandis qu'il accuse une perte de poids progressive de 14 kg.

A l'entrée, son état général est médiocre ; il présente une pâleur marquée de la face et des muqueuses, mais on ne note pas de glossite de Hunter. Sa température est à 37°,6.

A l'examen, outre les signes évidents d'une anémie importante, on note au cœur un souffle télésystolique de pointe, assez intense, se propageant un peu vers l'aisselle, sans frémissement, un souffle diastolique très doux au niveau du 4e espace intersoctal gauche se propageant vers les vaisseaux du cou. La T.A. est à 13/6,5.

La râte est difficilement palpable sous les fausses côtes. Il n'existe pas d'adénopathies, pas de syndrome hémorragipare. Le système nerveux est normal. L'état mental est excellent. On hésite à poser le diagnostic de rhumatisme cardiaque abarticulaire, malgré une sédimentation à 50 mm - 108 mm, en raison de l'absence d'antécédents rhumatismaux et d'une fibrinémie normale à 4 gr. 10. De même, on ne peut retenir une greffe infectieuse sur une lésion valvulaire antérieure passée inaperçue, en raison de l'absence d'hippocratisme digital, d'hématurie microscopique, de faux panaris et, surtout, d'élément fébrile net, malgré une prise de température toutes les 3 heures.

C'est l'hémogramme qui nous oriente très rapidement vers une anémie type Biermer. Nous trouvons, en effet :

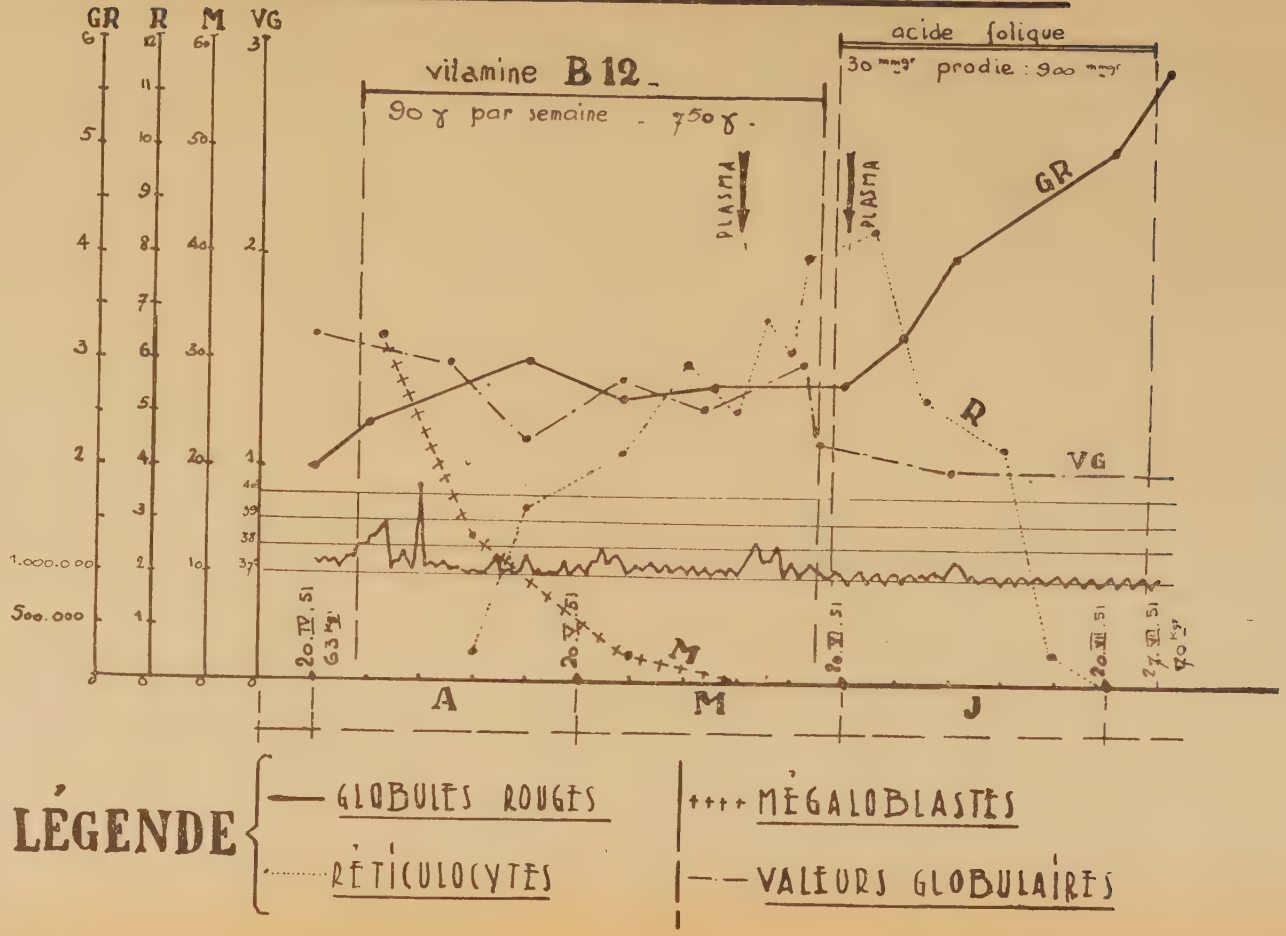
G.R. — 2.190.000 — TH 70 % — VG : 1.60 ; anisocytose-poïkylocytose.
G.B. — 5.000 dont 78 % de P.N.

Le myélogramme montre une proportion très grande de mégaloblastes :

P.N. : 16 %
E. : 0,50 %
Métamyélo N. : 15 %
Myélo N. : 15 %
Myélo E. : 3 %
Promyélo : 1 %
Myéloblastes : 0,50 %
Lymphos : 4,50 %
Monocytes : 0

Plasmocytes : 3 %
Mégacaryocytes : 10 %
Proérythroblastes : 1 %
Erythroblastes
Basophiles : 6 %
Polychromatophiles : 1,50 %
Mégaloblastes : 32 %

OBS-3. Mme DES... RAYMOND



Le dosage de l'acidité gastrique donne 0 gr. 10 d'acidité totale sans H CL libre, après épreuve à l'histamine.

Le malade est traité avec la vitamine B-12, à raison de 90 γ par semaine.

Dans un premier temps, on note une amélioration franche comme le montre le graphique ci-joint. En effet, le 7-5-51, soit après 150 γ de vitamine B-12, la mégaloblastose tombe à 15 %, l'érythroblastose médullaire remonte à 20 %, l'hémogramme donnant 2.750.000 G.R. avec V.G. élevée à 1,3.

Le 20-5-51, la mégaloblastose n'est qu'à 6 %, les G.R. sont au nombre de 2.810.000, les réticulocytes atteignent 3,1 %, mais la V.G. reste élevée à 1,4.

L'acidité gastrique n'atteint que 0 gr. 30 sans H CL libre. Entre temps, le malade a présenté 2 manifestations pathologiques qui nous font hésiter à admettre le diagnostic de maladie d'Addison-Biermer vraie et nous orienter vers un syndrome parabiermérien.

En effet, le 23-4-51, il présente un clocher thermique à 39° précédé de frissons, suivi de chaleur et de sueurs.

Le 25-4-51, nouveau clocher à 38°7 et surtout le 4-5-51, accès de type palustre typique avec température à 40°6.

On ne peut cependant mettre en évidence le plasmodium soupçonné et les médullogrammes pratiqués 2 fois par semaine seront également vierges de parasites.

Puis, à partir du 16-5-51, c'est l'installation d'un syndrome diarrhéique (7-8 selles par jour) sans glaires, ni sang, qui dure trois jours. Plusieurs examens coprologiques sont négatifs.

Les protéines sont à :

$$\frac{\text{66 gr. 50 pour } \textit{sérine}}{\text{globuline}} = \frac{38{,}50}{28} \quad \text{le 24-4-51}$$

$$\frac{\text{62 gr. 80 pour } \textit{sérine}}{\text{globuline}} = \frac{34{,}40}{28{,}70} \quad \text{le 20-5-51}$$

Le traitement par la vitamine B-12 est cependant continué suivant les mêmes doses.

— la mégaloblastose disparaît le 17-6-51 ;

— les G.R. se maintiennent autour de 2.800.000 ;

— la V.G. reste à 1,4, la réticulocytose augmente progressivement à 6 %.

La dépapillation linguale tend à disparaître, laissant cependant des places non papillées.

L'acidité gastrique est à 0 gr. 40.

Pour lutter conre l'hypoprotéïnémie persistante (67 gr., le 14-6-51), une injection de plasma est pratiquée, le 15-6-51.

Le 20-6-51, la protéïnémie est remontée à 72 gr. avec *sérine* 40

globuline 32

Le 17-6-51, on abandonne le traitement par vitamines B-12, (750 γ), car malgré une amélioration notable de l'état général et du syndrome hématologique (disparition des mégaloblastes), les résultats obtenus sont nettement insuffisants (G.R. 2.920.000 — V.G. = 1,5 — acidité gastrique 0,60), malgré une tentative de régénération sanguine traduite par une réticulocytose croissante qui atteint 7,9 %.

Le malade reçoit 30 mmgr. pro die d'acide folique et 250 cc de plasma, le 21-6-51.

Nous assistons alors à une amélioration spectaculaire qui porte sur l'état génégral avec disparition de l'asthénie, reprise de l'appétit, reprise de poids (63 kg. 500, le 20-4 — 63 kg. 100, le 3-6-51 — 62 kg. 600, le 10-6-51 et 70 kg., le 27-7-51).

Le syndrome anémique avec ascension rapide des G.R. qui en un mois atteindront 4.750.000 (22-7-51), V.G. à 1, le 2-7-51, chute du taux des réticulocytes et la disparition de ces derniers, le 16-7-51, avec une ascencion temporaire à 8,2, le 22-6-51.

La repapillation linguale a été extraordinairement rapide, puisque nous notons une langue normale, le 4-7-51 ; enfin, et c'est un des points les plus intéressants de cette histoire clinique ; nous ne percevons plus ni le souffle systolique, ni surtout le souffle diastolique de base, à partir du 2-7-51, au moment où les G.R. sont à 4.020.000. Or, jusqu'à cette date, nous sommes restés persuadés qu'il s'agissait d'une lésion valvulaire d'origine rhumatismale probable et nous nous sommes posés le problème angoissant de la greffe infectieuse, malgré l'absence de tout signe de probabilité, hésitant chaque jour d'instituer une cure antibiotique.

L'acidité gastrique devient normale et nous notons, le 11-7-51 : Acidité totale : 2 gr. 25 — H CL libre : 1 gr. 50.

La protéïnémie, enfin, atteint 76 gram., le 10-7-51, avec : *sérine* 49

globuline 27

La guérison parait totale et ce malade sort de l'hôpital, le 12-7-51, en parfait état, tandis qu'il est surveillé journellement jusqu'au 27-7-51.

Nous avons revu ce malade en consultation, le 18-8-51 et le 4-10-51 : l'état général est excellent. Il n'existe aucun trouble digestif.

Un examen coprologique n'a pas révélé la présence d'amibes.

Il n'a présenté aucun accès fébrile.

L'auscultation cardiaque est négative.

L'hémogramme donne 4.740.0000 G.R. — V.G. = 1.

(Service de Médecine de l'Hôpital Militaire Baudens, à Oran.)

OBSERVATION 4

M. Van Den... Adrien, d'origine hollandaise, âgé de 20 ans, engagé au 2e B.E.P. ; est rapatrié d'Indochine, le 30-10-50, avec le diagnostic de : sprue.

Sans antécédents héréditaires ou collatéraux, il a contracté quelques semaines après son arrivée au Tonkin, une côlite amibienne (mars 1950), qui fut traitée par émétine, pénicilline. Il est hospitalisé à Patesé, le 3-7-50, pour une côlite d'origine parasitaire avec anémie, puis évacué, le 13-8-50, à Saigon, pour une sprue, avec atteinte marquée de l'état général. (50 kg. pour 1 m. 81).

Les examens donnent les résultats suivants :

Parasitose intestinale : oxyures, flagellés, trichomonas, balantidium coli
absence d'amibes dysentériques.

Hémogramme : G.R. = 2.910.111
G.B. = 3.500

Le syndrome résiste à plusieurs tentatives de déparasitage (4 à 5 selles par 24 heures, sans glaires, ni sang).

Le 5-10-50, au moment de sa proposition de rapatriement sanitaire et à la suite d'un traitement intensif par acide folique et extraits hépatiques concentrés, son médecin traitant note un amaigrissement considérable atteignant 25 kg. en 6 mois.

Un syndrome diarrhétique avec selles abondantes, contenant des aliments non digérés, mousseuses, une langue vernissée, dépapillée sans hépatomégalie.

A son arrivée à l'hôpital Baudens à Oran, c'est un malade présentant un très mauvais état général, pesant 48 kg., très pâle, dyspnéïque, anorexique.

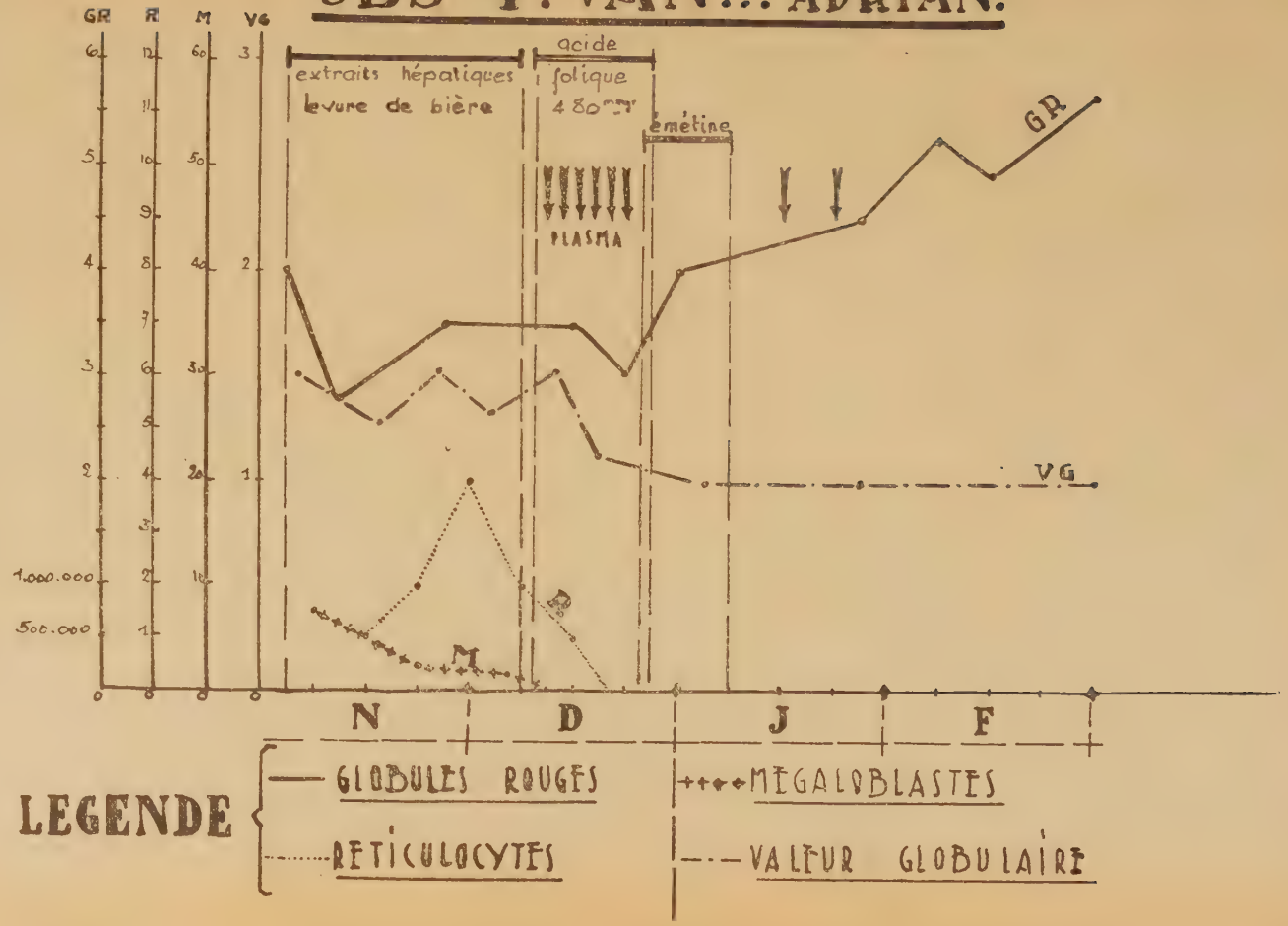
Un hémogramme donne cependant : 4.000.000 de G.R.
V.G. = 1,5
21.000 G.B. — 71 % de P.N.

Un examen coprologie est négatif.

En raison de l'état subfébrile constant 37°6 — 38°), il est traité par pénicilline 1.000.000 pro die et reçoit : extraits hépatiques injectables, levure de bière, vitamines B-1, B-2, C et PP.

Nous le voyons pour la première fois, le 27-11-50. C'est un malade grabataire, cachectique, très pâle, présentant un léger oedème des membres inférieurs. La langue est totalement dépapillée, l'abdomen est tendu, météorisé, sa palpation est douloureuse, il n'y a pas d'ascite.

OBS-4. VAN... ADRIAN.



Le foie n'est pas hypertrophié ; la rate n'est ni palpable, ni percutable. Il n'existe pas d'adénopathies. Le cœur est normal. La T.A. est à 10, 5/6.

L'auscultation pulmonaire est négative, une radiographie de contrôle se révèle normale. La sédimentation est à 5-15.

L'auscultation pulmonaire est négative, une radiographie de contrôle se révèle normale. La sédimentation est à 5 — 15.

L'examen neuro-psychique ne fournit aucun signe pathologique. Les examens complémentaires donnent :

Hémogramme : G.R. 3.200.000 — V.G. = 1,5.
Réticulocytes : 2 %.
G.B. 10.200 — P.N. = 69 % — P.E. = 18 %.

Médullogramme : mégaloblastes 5 %.

Acidité gastrique : après histamine 0,20 d'acidité totale sans H CL libre.

Protéinémie : 34 grammes $\frac{\text{sérine}}{\text{globuline}} = \frac{16}{18}$

Les examens coprologiques en série, ne révèlent aucun parasite. Les selles sont au nombre de 6 à 8, très abondantes, contenant une forte part d'aliments non digérés.

C'est en somme un tableau de sprue où cependant l'anémie paraît d'une importance très relative, tandis que la chute des protéines est particulièrement sévère.

Le malade est traité par : acide folique 40 mmgr.,
plasma desséché : 250 c3, tous les 2 jours,
6 injections en tout.

A la fin de ce traitement, le 12-12-50, l'amélioration est considérable :
G.R. = 4.000.000 V.G. = 1,2.
Réticulocytes : 0,50 %
disparition des mégaloblastes

et, surtout, acidité gastrique : 0,94 avec 0,20 de H CL libre
protéine à 72 gr. $\frac{\text{sérine}}{\text{globuline}} = \frac{48}{24} = —.$

Le 14-12-50, apparition d'une diarrhée liquide n'ayant aucun caractère comparable avec la précédente, qui motive malgré l'absence d'amibes hématophages, un traitement suivant la méthode de Blanc et Siguier.

Au bout de trois jours, le syndrome dysentérique cesse, mais il a été suffisant pour provoquer une chute de protéine à 54 gr.

En fin de traitement (56 cgs. d'émétine), le 20-12-50, les constantes biologiques sont rétablies.

A partir de cette date, l'évolution est rapidement favorable et les graphiques ci-joints témoignent de cette amélioration spectaculaire.

Nous surveillons ce malade jusqu'au 1-3-51. Il rejoint ses foyers dans un état de santé excellent.

(*Service de médecine de l'hôpital Militaire Baudens, à Oran.*)

2° La vitamine B-12 dans l'anémie mégaloblastique de la grossesse

A côté des signes cliniques et hématologiques, la réponse au traitement achève de différencier l'anémie mégaloblastique de la grossesse, du Biermer vrai. Résistante à l'hépatothérapie et à la vitamine B-12, elle guérit remarquablement par l'acide folique, dont elle est une indication majeure. Ces faits s'appuient sur l'observation de quatre cas ayant résisté aux extraits hépatiques, mais guéri par l'acide folique.

(Morr et Coll., Spies, Davidson et Coll., Goldenberg et Wyatt) et de trois cas ayant résisté à la B-12, mais guéri par l'acide folique (Ungley, Betheli et Coll., Day et Coll.) D'autres observations, tant françaises qu'étrangères, viennent encore corroborer cette précieuse donnée :

M. R. André (Soc. Méd. Hôp. de Paris, n°s 7 et 8, 1949), publie un cas d'anémie macrocytaire de la grossesse, insensible à l'hépathothérapie, mais guéri par l'acide folique. Il en est de même pour l'observation de Benmussa, H. Cohen et Mme Casanova (Soc. Méd. Hôp. de Paris (n°s 5 et 6, 1951). De son côté, J. Lederer, de Louvain, a rapporté, devant la Société médicale des Hôpitaux de Paris (n°s 3 et 4 janvier 1951), un cas d'anémie mégaloblastique de la grossesse, résistant aux extraits hépatiques et à la vitamine B-12, guéri par l'acide folique.

Encore faut-il être prudent dans cette systématisation thérapeutique. Nous avons la chance d'apporter une observation particulièrement démonstrative d'une anémie mégaloblastique de la grossesse, qui n'a réagi ni à la vitamine B-12, ni à l'acide folique et qui guérit spontanément et d'une façon durable après l'accouchement.

OBSERVATION 2

Mme Tle... Fatima : c'est une femme de 25 ans qui entre à l'hôpital pour contusion lombaire, à la suite d'une chute dans un escalier.

Enceinte de 5 mois, elle n'a présenté jusqu'à ce jour aucun trouble particulier.

L'examen ne révèle rien en dehors d'une colibacillurie avec pyurie et hématurie, qui cèdera très rapidement au traitement.

Les lombalgies disparaissent.

Les radiographies lombaires et des articulations sacro-iliaques sont normales.

Elle nous est alors adressée pour un examen médical approfondi, justifié par un état général médiocre, une asthénie croissante et une pâleur de la face et des conjonctives.

En effet, l'examen révèle :

— une pâleur marquée, des conjonctives décolorées, avec une dépapillation linguale totale réalisant une glossite de Hunter typique.

L'examen des divers appareils ne fournit aucun renseignement. Le cœur est normal. Le pouls régulier à 76, la T.A. à 12/7,5.

L'examen neurologique ne met en évidence aucun signe pathologique, la malade d'ailleurs n'accuse plus aucune douleur.

Le psychisme est normal, grossesse normale de 5 mois et demi : bruits foetaux perçus.

L'hémogramme donne :

G.R. : 2.670.000

G.B. : 9.200 dont 64 % de P.N.

T.H. à 70 %.

V.G. à 1,2.

On note une anisocytose, une poïkylocytose et une polychromatophilie nettes.

Le médullogramme donne 15 % de mégaloblases.

P.N. : 12 % — E. : 0,5

Métamyélocytes neutro : 18 — Eosino : 1

Myélocytes neutro : 22 — Eosino : 3

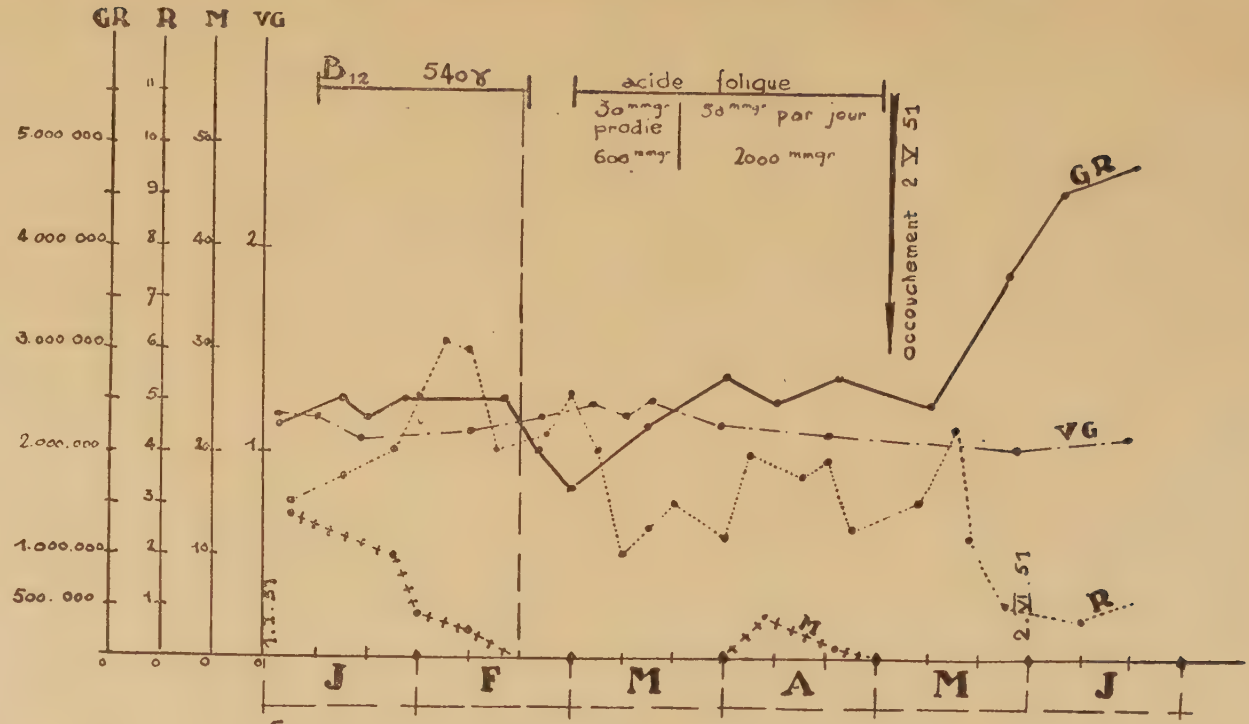
Promyélocytes : 0,5 — Myéloblastes : 0,5 — Lymphocytes : 4 — Monocytes : 1 — Proérythroblastes : 1 — Erythroblastes baso : 10 — Polychrom. : 7 — Ortochrom. : 3 — Mégaloblastes baso : 15 — Acido : 0,5.

En raison d'une éosinophilie assez importante (hémogramme 7 % — médullogramme 4 %), on recherche une parasitose qui ne sera pas révélée.

En somme, on peut hésiter entre une maladie de Biermer au début, et une anémie parabiermérienne de la grossesse chez une femme, dont les ressources ne permettent pas une alimentation suffisante.

Cependant, l'absence de signes neurologiques et une acidité gastrique

OBS-2. Mme TLE... FATIMA.



LÉGENDE

— GLOBULES ROUGES

····· RÉTICULOCYTES

+++ MÉGALOBLASTES

– – VALEUR GLOBULAIRE

qui après histamine donne 2 gr. 35, dont 1 gr. 60 d'H CL libre, nous orientent vers une anémie de la grossesse.

Cette malade est traitée par des injections de vitamines B-12 à raison de 30 γ, trois fois par semaine.

Sous l'influence de ce traitement, on constate dans un premier temps qui va du 8-1-51 au 20-1-51, une amélioration nette de l'anémie.

En voici quelques exemples :

Hémogrammes.

16-1-51	: 2.970.000	V.G. : 1,1
26-1-51	: 2.960.000	V.G. : 1,1
31-1-51	: 3.010.000	V.G. : 1,1
9-2-51	: 3.210.000	V.G. : 1
18-2-51	: 3.090.000	V.G. : 1

La mégaloblastose médullaire disparaît très rapidement et n'est plus retrouvée, le 17-2-51.

La mégaloblastose médullaire disparaît très rapidement et n'est plus retrouvée le 17-2-51.

La réticulocytose a fait tout d'abord une ascension rapide atteignant 5,8 %, le 30-1-51 ; 6,3 %, le 6-2-51 ; 5,7 %, le 12-2-51 ; 2,7 %, le 19-3-51, mais cette amélioraion est imparfaite cliniquement, la pâleur est encore marquée, l'asthénie importante ; hématologiquement après 540 γ de vitamine B-12, on ne peut dépasser franchement 3.000.000 de G.R.

Bien plus, le 23-2-51, sans raison apparente, les G.R. tombent à 2.660.000 avec V.G. : 1,3 et le 1-3-51 à 2.235.000 avec V.G. 1,5.

A partir du 5-3-51, nous supprimons la vitamine B-12 et nous donnons de l'acide folique : 30 mmgr. par jour jusqu'au 21-3, et 50 mmgr. par la suite jusqu'à l'accouchement qui aura lieu le 2-5-51.

Sous l'influence de ce nouveau traitement, il n'est possible d'obtenir que le 12-4-51 3.060.000 G.R., avec 5 % de réticulocytes. Il n'y pas eu de mégaloblastose médullaire depuis le 7-2-51, malgré deux ponctions sternales par semaine.

Nous n'obtenons pas cependant une amélioration franche. Le chiffre des G.R. oscille autour de 3.000.000 (2.800.000 à 3.200.000, tandis que les réticulocytes varient entre 3 et 5 % — l'érythroblastose médullaire étant toujours très importante (20 à 31 %).

Il faudra l'accouchement (enfant vivant) pour réaliser la guérison clinique de cette anémie. En effet, sans traitement nous voyons remonter en flèche le chiffre des globules rouges, disparaître les réticulocytes, normaliser la V.G.

Le graphique ci-joint illustre tous ces faits.

Nous avons revu cette malade, le 24-9-51. Elle est en parfaite santé. Une numération donne 4.650.000 G.R. — V.G. = 1 — pas de réticulocytes. La glossite a disparu.

Service de Médecine de l'Hôpital Militaire Baudens, à Oran.)

A la lumière de ces récentes acquisitions, les auteurs qui ont relevé l'absence quasi-constante de syndrome neurologique, au cours de l'anémie mégaloblastique de la grossesse, soulèvent le problème physio-pathologique de cette affection.

a) Théorie carentielle :

On admet généralement une déficience nutritionnelle globale à la base de l'anémie macrocytaire tropicale, décrite aux Indes par Lucy Wills chez des femmes enceintes, et curable par les extraits de levure ou les complexes vitaminiques.

Cetteconception semble peu vraisemblable dans l'anémie mégaloblastique de la grossesse, qui peut être observée malgré un régime complet et équilibré.

Il parait plus logique d'admettre une absence temporaire de sécrétion de facteur intrinsèque, durant les derniers mois de la grossesse, ou un apport réduit en facteur extrinsèque consécutif à un régime rendu déficient par les nausées et les vomissements, ou encore une résorption défectueuse au niveau du grêle au cours de la grossesse, ce qui rapprocherait cette anémie de la sprue.

b) Théorie endocrinienne.

La « mosaïque hormonale » serait perturbée, sans qu'il soit encore possible de préciser dans quel sens.

Si nous avons été sollicité par le problème thérapeutique des anémies mégaloblastiques autres que le Biermer, c'est que nous avons été frappé par l'absence de syndromes neuro-anémiques, jointe à l'inefficacité de la vitamine B-12. Nous avons été tenté de rapprocher ces faits qui nous conduisent à considérer la vitamine B-12 comme la thérapeutique vraiment spécifique de la neuro-anémie.

Par ailleurs, la vitaminothérapie B-12 constitue un véritable test diagnostique permettant la discrimination entre le Biermer et les mégaloblastoses non Biermériennes. La durée du traitement elle-même aide à la différenciation : tandis que l'anémie pernicieuse exige un traitement indéfini dont l'interruption se solde par une rechute, les mégaloblastoses non biermériennes guérissent définitivement sous l'effet du traitement étiologique.

Enfin, grâce à la ponction-biopsie du foie, il sera peut-être possible, en pénétrant le métabolisme intime de la vitamine B-12, d'éclairer un jour la physiopathologie comparative du

Biermer et des mégaloblastoses non biermériennes, ce qui permettrait de mieux interpréter leur thérapeutique si différente. D'ores et déjà, Douet, Wolff, Mme Karlin et G. Rauber (Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 2 mars 1951 (nos 7 et 8), enregistrent les premiers résultats du dosage microbiologique de la B-12 hépatique obtenue par ponction-biopsie du foie, et constatent l'effondrement considérable du taux de cette vitamine dans le foie de biermérien, et son relèvement progressif sous l'influence du traitement antipernicieux (vitamino ou hépathothérapie) parallèlement à la réparation hématologique et clinique.

CONCLUSION

1° La découverte de la vitamine B-12 marque une étape décisive dans la recherche des facteurs antipernicieux, à laquelle se sont attelés tant de chercheurs depuis les travaux inauguraux de Whipple. Assimilée par certains auteurs au facteur extrinsèque de Castle et au principe anti-pernicieux lui-même, elle a permis, en particulier, d'améliorer et de simplifier la thérapeutique de la maladie de Biermer, plus spécialement d'en faire régresser les manifestations neurologiques.

2° Le syndrome de Lichtheim, dont nous rapportons deux observations caractéristiques, que stabilisait parfois et de manière imparfaite l'hépathothérapie, qu'aggrave l'acide ptéroylglutamique, est actuellement curable grâce à la vitamine B-12, qui en est une sorte de médication spécifique. Ce test thérapeutique, tout en confirmant la notion du rapport direct unissant le Biermer à ses complications nerveuses, lesquelles résulteraient d'une carence d'absorption très prédominante en vitamine B-12, apporte la preuve que les lésions médullaires du syndrome neuro-anémique sont réversibles et méritent par là-même, le terme de « myélose funiculaire » proposé par Henneberg.

3° Active à des taux presque homéopathiques comme le dit Cheymol, la vitamine B-12, s'emploie par voie intra-musculaire à des doses diversement appréciées par les auteurs. D'une manière générale, il nous semble qu'une dose de 20 à 30 gammas, répétée trois fois par semaine, permet d'atteindre assez rapidement un chiffre globulaire voisin de la normale après avoir mis un terme à la prolifération mégaloblastique de la moelle osseuse. Dès lors, on assiste à la régression des troubles trophiques du névraxe ; les troubles subjectifs s'amendent avant les troubles objectifs et, parmi ceux-ci, les altérations des cordons postérieurs de la moelle paraissent rétrocéder les dernières. Pour maintenir les résultats acquis, un traitement d'entretien s'impose ; le taux et le rythme des injections se déduisent de la durée de la régénération globulaire.

Thérapeutique substitutive semblant indépendante de l'ancienneté des lésions, sa « posologie exacte ne saurait être éta-

blie sans une étude longue et approfondie » (Lereboullet et Christol.)

4° De tolérance parfaite, la vitamine B-12 dans l'ensemble des observations publiées, n'a donné qu'exceptionnellement lieu à des phénomènes de résistance. D'autre part, facteur énergique de l'érythropoïèse, la vitamine B-12 est douée d'un effet sur la nutrition générale de l'organisme sans qu'il soit peut-être nécessaire d'arriver à des doses massives utilisées par certains auteurs ; ces fortes doses seraient inhérentes aux difficultés et aux variabilités des dosages microbiologiques, le test de la croissance de Lactobacillus Lactis Dorner ou Leichmanii n'étant pas infaillible.

5° L'échec de la vitamine B-12 dans les anémies mégolablastiques et macrocytaires non Biermériennes, en particulier celles de la sprue et de la grossesse, revêt à côté de l'absence de syndrome neuro-anémique, la valeur d'un véritable test diagnostique.

Nous avons, à cet effet, étudié trois observations d'anémies mégaloblastiques non compliquées, malgré une longue évolution, de syndrome neuro-anémique et rebelles à la vitamine B-12.

En conclusion, la découverte de la vitamine B-12 a permis de mieux interpréter le critère de la mégaloblastose dans ses rapports avec les troubles de dégénérescence médullaire. Mais pour progresser, nos connaissances ne s'appuient actuellement que sur le test clinique. L'interprétation parfaite de la vitaminothérapie B-12 ne sera possible que par le concours de la méthode expérimentale ; c'est précisément vers la réalisation de l'anémie expérimentale macrocytaire, hyperchrome, mégaloblastique chez l'animal, que tendent inlassablement les efforts des chercheurs.

Vu, *Le Président de Thèse,*

Lebon.

Vu, *Le Doyen,*

Sarrouy.

Vu et permis d'imprimer :

Alger, le 26 novembre 1951.

Le Recteur,

Gau.

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

1. AMYOT R. La vitamine B-12 serait-elle la principale substance anti-anémique des extraits de foie ? « Union médicale du Canada », janvier 1949, p. 64-65).

2. ANDRE R. Anémie mégaloblastique de la grossesse. Remarques thérapeutiques et pathogéniques. « Le Sang » ; 1949, **7** ; 460-468 et « Bull. et mém. de la Société Méd. Hôp. Paris », 25 février 1949, **65**, 207-215.

3. ARVY L., M. BESSIS, P. FREIXA et M. GABE. Données morphologiques, sur les modifications des glandes endocrines au cours de l'érythroblastose aviaire transmissible (Lecouse aviaire). « Revue d'hématologie », 1951, **1**, 75-90.

4. ARVY L. Le rôle de la thyroïde dans le conditionnement hormonal de la morphologie sanguine.
« Revue d'hématologie », 1951, tome 6, **2**, 198-215.

5. ASCHKENAZY A., Problèmes biochimiques de l'hématopoïèse.
« Le Sang », 1946, **17**, N° 9, 562-596.

6. ASCHKENAZY A. et P. ASCHKENAZY - LELU. Etudes sur la réparation de l'anémie protéo prive « Le Sang », 1947, **18**, N° 9, 544-560.

7. ASCHKENAZY A. et P. ASCHKENAZY. Influence de la thyroïdectomie sur l'évolution et sur la réparation de l'anémie protéoprive expérimentale. « Le Sang », 1949, **20**, n° 1 ; 77-89.

8. ASCHKENAZY A. et P. PARIENTE. Comparaison des actions anabolisantes et hématopoïétiques de la vitamine B-12, de la méthionine et d'un extrait hépatique antipernicieux sur la réparation de l'inanition protéique. « Revue d'hématologie », 1951, tome 6, **2**, 166-183.

9. BERNARD H., A. GAJDOS et M^me^ GAJDOS-TOROK. L'action de la vitamine B-12, de l'acide folique et des extraits hépatiques sur le taux de la protoporphyrine libre des globules rouges. « Le Sang », 1951, **22**, N° 5 ; 406-413.

10. BEARD F., MARION, S. K. M^me^ ILVANTE. Vitamin B-12 as a hémothérapeutic agent in pernicious anemia.
« Proceedings of tlé third international Congress the International Society of Hematology » Cambridge, août 1950, p. 34.

11. BENMUSSA, H. COHEN et M^me^ CASANOVA. Anémie mégaloblastique de la grossesse. Echec de l'hépathothérapie : Guérison par l'acide folique. « Bull. et Mém. de la Soc. Méd. Hôp. de Paris », 1951, **67** ; 227-230.

12. BERTRAND - FONTAINE (M^me^ TH.), J. MALLARME, J. SCHNEIDER et Mad. NICOLLO. Six cas de maladie de Biermer traités par la vitamine B-12 « Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris », 1950, **66** ; 674-684.

13. BICKEL G., R. DELLA SANTA et J. ODIER. Anémie progressive pernicieuse traitée par la vitamine B-12. « Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris », 1949, **65** ; 498-503.

14. BILSKI - PASQUIER G. L'acide folique dans l'anémie de Biermer « Encycl. Méd. chir. » juin 1949.

15. BOUSSER J. et R. ROBINEAUX. Action de l'acide folique et des extraits hépatiques dans la sprue. « Le Sang », 1949, **20**, n° 7 ; 472-475.

16. BOUSSER J. et P. VERNANT. Anémie de Biermer et ulcère de l'estomac. « Le Sang », 1950, **21**, N° 6 ; p. 548-552.

17. BOUSSER J. et P. BLONDET. Anémie de Biermer, quatre ans après une gastrectomie totale. « Le Sang », 1951, **22**, n° 2 ; 140-143.

18. CAMELIN A., A. DARBON, H. GARNUNG, J. LAFUMA et R. COIRAULT. Un nouveau cas d'anémie de Biermer traité par la vitamine B-12. « Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris », 1949, **65** ; 1.126-1.133.

19. CAMPBELL D.C., HALL B.E. et MORGAN E.H. Le traitement de l'anémie pernicieuse et des autres anémies macrocytaires par la vitamine B-12. « Méd. Clin. North Amer. », 1950 **34**, N° 4 ; 1.197-1.204.

20. CASTLE. Etat actuel de l'étiologie de l'anémie pernicieuse « Ann. Int. Méd. », 1951, **34** ; 1.093.

21. CANIVET J. Hématopoïèse. « Sem. Hôp. Paris », 10 août 1949, 2.519-2.525.

22. CAZAL. « Les mégaloblastoses non Biermériennes ». « Revue d'hématologie », 1949, **4**, N° 1 ; p. 41.

23. CAZAL et R. LOUBATIERES. Sprue tropicale traitée par l'acide folique. « Le Sang », 1949, **20**, n° 7 ; 470-472.

24. CHEVALLIER PAUL et M. COLIN. Fécondation et procréation au cours d'une anémie de Biermer « Le Sang », 1949, **20**, N° 9 ; 545-548.

25. CHARKEY L. W., WILGUS H. S. et PATTON. La vitamine B-12 dans le métabolisme de l'amino-acide « Proc. Soc. Exper. Med Biol. » 1950, **73**, N° 1 ; 21-24.

26. CHEYMOL J. Standardisation des préparations anti-anémiques et anti-pernicieuses. « Sem. Hôp. Paris », 10 février 1949 ; 458-64.

27. CHEYMOL. Vitamine B-12 et principe anti-pernicieux « Sem. Hôp. Paris », 30 octobre 1949, **80** ; 3.305-10.

28. CROIZAT, CREYSSEL, BOSSON et MOREL. Essai de classification pathogénique moderne des anémies essentielles par dysthématopoïèse « Jour. Méd. de Lyon », 5 juilet 1950, 547-61.

29. CROIZAT,REVOL, CREYSSEL, BOSSON, GRAVIER et P. MOREL. Discrimination des deux types d'anémies mégaloblastiques Biermériennes, suivant leur sensibilité à la vitamine B-12 et à l'acide folique. « Le Sang », 1951, **22**, N° 3 ; 212-223.

30. CROIZAT, CREYSSEL et BOSSON. L'action thérapeutique spécifique des différents anti-pernicieux. « Paris Médical », 1951, **41** ; 280.

31. CUTHBERTSON W.F.J. et LLOYD F.F. Concentration des extraits de foie en vitamine B-12 et une note concernant la relation entre l'efficacité clinique et la teneur en vit. B-12. « The JL of Pharm. and Pharmacol, 1er oct. 1949 ; 705-713 ».

32. DROUET P.L., G. FAIVRE, G. DE REN et P. SADOUL. Anémie de Biermer traitée par l'acide folique. Aggravation du syndrome neuro-anémique. Régression lente de celui-ci avec l'hépatothérapie.« Bull. et Mém. de la Soc. Méd. Hôp. Paris », 20 février 1948, **64**, 183-86.

33. DROUET P.L., R. HERBEUVAL, G. FAIVRE et G. DE REN. Hémopathies mégaloblastiques « Sem. Hôp. Paris », 2 février 1950, 379-84.

34. DROUET P.L., WOLFF, Mme KARLIN et G. RAUBER. Etude de la vitamine B-12, hépatique par la ponction biopsie : Premiers résultats dans la maladie de Biermer.
« Bull. et Mém. Soc. Médi. Hôp. Paris », 2 mars 1951, **67** ; 281-86.

35. DUBARRY J.J., H.P. CASTETS et A. DUSSERT. Sur un cas de sprue nostra gravissime traité par la vitamine B-12 « Bull. et Mém. de la Soc. Méd. Hôp. Paris », 1950, **66** ; 1.262-73.

36. DUCHESNAY Guy. Considérations biologiques et thérapeutiques sur la vitamine B-12 « Gazette Médicale de France », mai 1950, **57** ; N° 10.

37. ESCALIER A., CH. DEBRAY, R. ANDRE et Mme ROBERT-BENON. « Dégénérescence néoplastique d'un polype gastrique chez un biermérien suivi pendant 7 ans ». « Bull. et Mém. de la Soc. Méd Hôp. Paris », 1951, **67** ; 73-79.

38. FERRAND B. L'hématopoïèse chez l'adulte. Aspects cytologiques, biochimiques et physiologiques « Cahiers médicaux de l'Union française », 1950, **41 - 42**, p. 427.

39. FRANCO J. et S. NACI ARKUM. Action de l'acide aminoptéroyl glutamique (aminoptérin) in vitro sur une culture de moelle d'anémie pernicieuse. « Le Sang », 1951, **22**, N° 5 ; 413-426.

40. FROST D. V., FRICKE H. H. et SPRUTH H. C. Etude de la croissance du rat sous l'influence de la vitamine B-12. « Proc. Soc. Exper. Méd. Biol. », Oct.. 1949, **72**, N° 1 ; 102-106.

41. FRUHLING L., S. ROGER et H. SPEHLER. Contribution à l'étude de la physiopathologie de la moelle osseuse dans la maladie de Biermer. Le problème du mégaloblaste. « Le Sang », 1949, **20**, N° 3 ; 164-195.

42. FRUHLING L., P. MANDEL, P. MATAIS et R. MOISE. Sur certains aspects du catabolisme nucléique endogène dans la maladie de Biermer traitée par l'acide folique. Contribution à l'étude du mégaloblaste. « Le Sang », 1950, **21**, N° 6 ; 541-48.

43. GAJDOS A. Action anti-anémique de la méthionine. « Le Sang », 1950, **21**, N° 5 ; 471-75.

44. GELIN G. et M. CANTEGRIT. Syndrome neuro-anémique biermérien datant de six ans traité par la vitamine B-12 et la mécanothérapie. « Bull. et Mém. de la Soc. Méd. Hôp. de Paris », **66** ; 901-905.

45. GOLDSMITH GRACE A. Effets of Vitamin B-12 given orally and parenterally and of à concentrate of intrinsic factor in macrocytic anémia. « International Society of Hematology ». Congrès de Cambridge, août 1950 ; 11-22.

46. GODLEWSKI S. Le traitement des syndromes neuro-anémiques par la vitamine B-12 « Paris Médical », 1949, N° 5.

47. HALL B. E. et CAMPBELL D. C. Efficacité de la vitamine B-12 sur les systèmes hématopoïétique et nerveux dans la maladie de Biermer. « The Jl of Lab. and Clin. Med. », 1948, **33**, N° 12; 1.646.

48. HALL B. E., KRUSEL F.H. et WOLTMAN H. W. Traitement du syndrome neuro-anémique dans la maladie de Biermer par la vitamine B-12 et des exercices de coordination. « J.A.M.A. », 1949. Vol. 141, **4** ; 257-260.

49. HARVIER P., R. CLAISSE et M. K. CARAMANIAN. Syndrome neuro-anémique grave non biermérien. Guérison spectaculaire par la vitamine B-12 « Bull. et Mém. de la Soc. Méd. Hôp. Paris », 1950, **66** ; 1.187-91.

50. HAUSSMANN KURT. Studies on vitamine B-12 metabolism and their Clinical Significance « International Society of Hematology ». Congrès du Cambridge, août 1950, p. 41-43.

51. JOHNSON B. C. et NEUMANN A. L. Comparaison de la vitamine B-12 cristallisée et de l'extrait de foie anti-anémie pernicieuse pour la croissance des porcs. « The Jl of Biol. Chem. », 1949, **178**, N° 2 ; 1.001-1.002.

52. JONES E., DARBY W. J. et TROTTER J. R. Anémie pernicieuse et anémies apparentées traitées par la vitamine B-12. « The Jl. Hematol. », 1949, **4**, N° 7 ; 827-844.

53. JUHASZ Etude anatomique de seize cas de syndrome neuro-anémique. « Revue Neurol. », 1949, **81** ; 25.

54. LAMBLING A., M. COMTE, J. DEBRAY et G. PEQUIGNOT. Deux maladies de Biermer traitées par la vitamine B-12. « Bull. et Mém. de la Soc. Méd. Hôp. Paris », 1950, **66** ; 722-727.

55. LAUNAY C. et BERNARD J. Anémie mégaloblastique due au lait de chèvre. Echec de la vitamine B-12. Guérison par. l'acide folique. « Soc. Ped. », 4 juillet 1950, in « Arch. Franc. Ped. », 1951, **8**, N° 1-90.

56. LEDERER J. Le traitement de l'anémie pernicieuse et de se complications nerveuses par la vitamine B-12 ; comparaison avec l'action des extraits de foie. « Bull. et Mém. de la Soc. Méd. Hôp. Paris », 1950, **66** ; 124-134.

57. LEDERER J. Anémie mégaloblastique de la grossesse : Résistant aux extraits hépatiques et à la B-12. Guérie par l'acide folique. « Bull. et Mém. de la Soc. Hôp. Paris », 1951, **67** ; 93-97.

58. LEDERER J. et A. PRINZIE. La vitamine B-12. « Le Sang », 1951, **22**, N° 6 ; 489-510.

59. LEREBOULLET J., R. PLUVINAGE et R. COTY. Sclérose en plaques et vitamine B-12 (Note préliminaire) « Bull. et Mém. de la Soc. Méd. Hôp. Paris », 1950, **66** ; 338-341.

60. LEREBOULLET J. et D. CHRISTOL. Vitamine B-12. « Ency. Méd. Chir. Thérap. », mai 1951.

61. LOUREAU M. Teneur en facteur antipernicieux du foie et de l'estomac chez l'homme « Le Sang », 1949, **20**, N° 7 ; 468-470.

62. MALLARME. Médication des affections sanguines. « Encycl. Thérap. », juin 1947.

63. MALLARME. Hématopoïèse. « Presse Méd. ». Suppl. au N° du 4 au 12-1-49, p. 72. R.B.C.

64. MALLARME. La classification des anémiés. « Presse Médicale », mai 1949.

65. MALLARME J., J. SCHNEIDER et M^me^ NICOLO. Le traitement des anémies par la vitamine B-12. « Le Sang », 1951, **22**, N° 1 ; 33-42.

66. MARCHAL Georges. Etudes du myélogramme par la ponction sternale chez l'adulte. « Sem. des Hôp. Paris », mars 1948, 831-838.

67. MESSERCHMIDT J. Dangers de l'acide folique dans le traitement de la maladie de Biermer. « Le Sang », 1948, **19**, N° 5 ; 274.

68. MEYER et Coll. Traitement du Biermer par la vitamine B-12 per os. « Am. J. Med. », 1950, **220** ; 604.

69. MORGAN EDW H., BYRON E. HALL et DONALD C., CAMPBELL. Oral administration of vitamin B-12 in pernicious anémia. Effect. of oral administration of vitamin B-12 in the absence of Known sources of intrinsic factor. « International Soc. of He. matol. » Congrès de Cambridge, août 1950, 7-11.

70. MULLER B. et M. TLOUILLER. Anémie de Biermer à forme diarrhéique « Le Sang », 1947, **18**, N° 8 ; 486-493.

71. OWREN P.A. Is. B-12 thé complète Thérapeutic Answer in pernicious anémia. « Inter. Soc. of Hematol. ». Congrès de Cambridge, août 1950, 22-25.

72. OWREN P. A. The deficiency of A. factor Niccessary for normal protein synthesis in the lever in pernicious anemia ; même référence, p. 34-36.

73. PARAF A. Anémie pernicieuse avec mégaloblastose médullaire, résistante à l'hépatothérapie : Terminaison en leucose aigüe. « Revue d'Hématol. », 1949, **4**, N° 4.

74. PATEL J. C. Un facteur cristallisé antipernicieux dans le traitement de 2 cas d'anémie macrocytaire tropicale. « Brit. Med. J. », 27 nov. 1948, n° 4.586, 934-935.

75. PATEL J. C. Vitamin B-12 In the treatement of tropical macrocytic anemia. « Inter. Soc. of Hematol. ». Congrès de Cambridge, août 1950, 22.

76. POLONOWSKI. Mise au point de physiologie. Facteurs antipernicieux. « Semaine des Hôp. de Paris », janvier 1949, **4**.

77. RICKES E.L., BRINK N.G., KOMINSKY F.R., WOOD T.R. et FOLKERS K. La vitamine B-12 cristallisée « Science », 1948, **107** ; 396.

78. RICKES et Coll. La vitamine B-12, complexe de cobalt. « Science » 1948, **108** ; 134.

79. ROGER H. et OLMER J. Les syndromes neuro-hématiques « Masson, 1936.

80. SCHILLING, HARRIS et CASTLE. Activité de la B-12 a « Blood », 1951, **6**, 228.

81. SMITH E.L. Purification des facteurs antipernicieux de l'anémie provenant du foie. « Nature », 1948, **161** ; 638-639.

82. SMITH E.L. Isolement et propriétés de la vitamine B-12. « Intern. Soc. of Hematol. ». Congrès de Cambridge, 1950 ; 3-7.

83. SPIES T.D. et SUAREZ R.M.. La réponse de l'anémie tropicale à la vitamine B-12. « Blood », nov. 194,8 **3**, N° 11 ; 1.213-1.220.

84. SPIES T.D., STONE R.E. et ARAMBURU T. Observations sur les propriétés antianémiques de la vitamine B-12 « South. Med. J. » juin 1948, **41** ; 522-523.

85. SPIES et Coll. La vitamine B-12 en thérapeutique « J.A.M.A. », 1949, **134**, N° 8; 521.

86. STEVENS et HALL. Conceptions thérapeutiques actuelles dans l'anémie pernicieuse. « Med. Clin. of North. Amer. », juil. 1948, 1.113.

87. SPIES T.D., STONE et LOPEZ. La vitamine B-12 par voie bucale dans la maladie de Biermer, l'anémie macrocytaire par carence alimentaires et la sprue. « The Lancet », 1949, **6.576**; 454-456.

88. TAPIE J., PINEL, MONNIER, Mlle GONTIER et ROULEAU. Action spectaculaire de la vitamine B-12 sur un syndrome neuro-anémique. « Bull. et Mém. de la Soc. Méd. Hôp. Paris », 1951, **67** ; 67-73.

89. WEST R. Activité de la vitamine B-12 dans l'anémie pernicieuse « Science », 1948, **107**, N° 2.781 ; 398.

TABLE DES MATIÈRES

PAGES

INTRODUCTION 31

CHAPITRE PREMIER :

Les syndromes neuro-anémiques. — Etude générale 33

I. — Historique.
II. — Etiologie.
III. — Etude Clinique.
IV. — Anatomie pathologique.
V. — Pathogénie.

CHAPITRE DEUXIÈME :

La vitamine B-12. — Etude Théorique et expérimentale 63

CHAPITRE TROISIÈME :

Considérations Thérapeutiques sur la B-12. — Le Traitement des syndromes neuro-anémiques par la vit. B-12. — Vitamine B-12 et mégaloblastoses non biermériennes 81

A) La vitamine B-12 dans l'anémie pernicieuse 83

B) Action de la vitamine B-12 sur les syndromes neuro-anémiques 87

C) Vitamine B-12 et mégaloblastoses non biermériennes 103

CONCLUSION 117

BIBLIOGRAPHIE 123